

EINFLUSS VON PIRACETAM
AUF DEN VERLAUF VON
THIOPENTAL - KURZNARKOSEN

Elke Baier

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Ludwig-Maximilian-
Universität, München

Direktor: Professor Dr. F. Holle

Abteilung für Anaesthesie

Leiter: Professor Dr. A. Doenicke

EINFLUSS VON PIRACETAM AUF DEN VERLAUF VON THIOPENTAL-
KURZNARKOSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Elke Baier

aus

München

Jahr 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Professor Dr. F. Holle

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.10.1979



Herrn Professor Dr. A. Doenicke danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. J. Kugler für die Auswertung der EEG-Befunde sowie seine Ratschläge und Anleitungen

Mein besonderer Dank gilt Frau M. Laub für ihre wertvolle Hilfe bei der technischen Ausführung der Versuche und der Herstellung der Skizzen.

I.	Einleitung	1
II.	Erklärung	2
III.	Erklärung	3
IV.	Erklärung	4
V.	Erklärung	5
VI.	Erklärung	6
VII.	Erklärung	7
VIII.	Erklärung	8
IX.	Erklärung	9
X.	Erklärung	10
XI.	Erklärung	11
XII.	Erklärung	12
XIII.	Erklärung	13
XIV.	Erklärung	14
XV.	Erklärung	15
XVI.	Erklärung	16
XVII.	Erklärung	17
XVIII.	Erklärung	18
XIX.	Erklärung	19
XX.	Erklärung	20
XXI.	Erklärung	21
XXII.	Erklärung	22
XXIII.	Erklärung	23
XXIV.	Erklärung	24
XXV.	Erklärung	25
XXVI.	Erklärung	26
XXVII.	Erklärung	27
XXVIII.	Erklärung	28
XXIX.	Erklärung	29
XXX.	Erklärung	30
XXXI.	Erklärung	31
XXXII.	Erklärung	32
XXXIII.	Erklärung	33
XXXIV.	Erklärung	34
XXXV.	Erklärung	35
XXXVI.	Erklärung	36
XXXVII.	Erklärung	37
XXXVIII.	Erklärung	38
XXXIX.	Erklärung	39
XL.	Erklärung	40
XLI.	Erklärung	41
XLII.	Erklärung	42
XLIII.	Erklärung	43
XLIV.	Erklärung	44
XLV.	Erklärung	45
XLVI.	Erklärung	46
XLVII.	Erklärung	47
XLVIII.	Erklärung	48
XLIX.	Erklärung	49
L.	Erklärung	50
LI.	Erklärung	51
LII.	Erklärung	52
LIII.	Erklärung	53
LIV.	Erklärung	54
LV.	Erklärung	55
LVI.	Erklärung	56
LVII.	Erklärung	57
LVIII.	Erklärung	58
LIX.	Erklärung	59
LX.	Erklärung	60
LXI.	Erklärung	61
LXII.	Erklärung	62
LXIII.	Erklärung	63
LXIV.	Erklärung	64
LXV.	Erklärung	65
LXVI.	Erklärung	66
LXVII.	Erklärung	67
LXVIII.	Erklärung	68
LXIX.	Erklärung	69
LXX.	Erklärung	70
LXXI.	Erklärung	71
LXXII.	Erklärung	72
LXXIII.	Erklärung	73
LXXIV.	Erklärung	74
LXXV.	Erklärung	75
LXXVI.	Erklärung	76
LXXVII.	Erklärung	77
LXXVIII.	Erklärung	78
LXXIX.	Erklärung	79
LXXX.	Erklärung	80
LXXXI.	Erklärung	81
LXXXII.	Erklärung	82
LXXXIII.	Erklärung	83
LXXXIV.	Erklärung	84
LXXXV.	Erklärung	85
LXXXVI.	Erklärung	86
LXXXVII.	Erklärung	87
LXXXVIII.	Erklärung	88
LXXXIX.	Erklärung	89
LXXXX.	Erklärung	90
LXXXXI.	Erklärung	91
LXXXXII.	Erklärung	92
LXXXXIII.	Erklärung	93
LXXXXIV.	Erklärung	94
LXXXXV.	Erklärung	95
LXXXXVI.	Erklärung	96
LXXXXVII.	Erklärung	97
LXXXXVIII.	Erklärung	98
LXXXXIX.	Erklärung	99
LXXXXX.	Erklärung	100

Gewidmet
meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Problem	1
III. Material	1
1. Pharmaka	1
2. Versuchspersonen	3
IV. Methode	4
1. Versuchsanordnung	4
2. Randomisierungsplan	7
3. Versuchsablauf	8
4. Auswertung	11
V. Beobachtungen	14
1. EEG	14
2. LAB, RAB	17
3. α -Spindeln	18
4. Besondere Graphoelemente	19
5. Vegetative Meßgrößen	21
6. Statistik	24
VI. Diskussion	40
VII. Zusammenfassung	41
VIII. Literatur	42
IX. Anhang	44

I. EINLEITUNG

Die Entdeckung des Elektroenzephalogramms 1929 durch H. Berger eröffnete der Schlafforschung große Möglichkeiten. Im Hinblick auf narkotisch wirkende Pharmaka besitzt es heute in wissenschaftlichen Untersuchungen besondere Bedeutung. Als äußerst empfindlicher Indikator für die Bewußtseinslage registriert es auch kurzzeitige Veränderungen der Vigilanz kontinuierlich und ohne störende Außenreize. Man kann den Bewußtseinsgrad auch während und nach einer Narkose bestimmen. Dieser Umstand ermöglicht die Untersuchung des Einflusses von Medikamenten auf einen Narkoseablauf.

II. PROBLEM

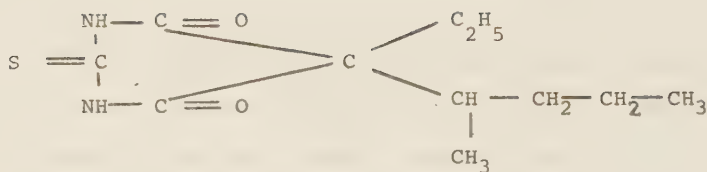
Es war in klinischen Experimenten zu prüfen, ob der Substanz Piracetam ein Einfluß auf Vigilanz oder Schlafneigung, sowie auf vegetative Parameter wie Blutdruck, Atmung und Puls während und nach Barbituratnarkosen zukommt.

III. MATERIAL

1. Pharmaka

A) Thiopental

Thiopental ist ein Thiobarbiturat mit der chemischen Bezeichnung 5-Äthyl-5-(1-methyl-butyl)-thiobarbituratsaures Natrium und der nachfolgenden Formel.



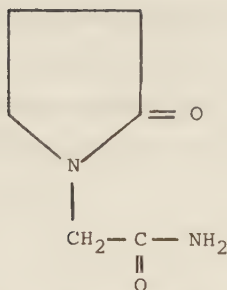
Thiopental ist seit Jahrzehnten als intravenöses Basis- und Kurznarkotikum in klinischem Gebrauch. Infolge seiner guten Lipoidlöslichkeit treten Schlaf und Analgesie relativ rasch nach der Injektion ein. Durch Thiopentalanreicherung im Depotfett kommt es zu einem baldigen Absinken der Serumkonzentration, was ein schnelles Abfluten aus dem Zentralnervensystem zur Folge hat. Der Abbau des Narkotikums erfolgt vorwiegend in der Leber. Die nachfolgende Abgabe des Thiobarbiturats aus dem Fettgewebe zurück in die Blutbahn bewirkt die bekannten Nachwirkungen, wie Schläfrigkeit und Reaktionsverminderung.

Zu jedem Versuch wurden 500 Milligramm Thiopental in 10 Milliliter Aqua dest. gelöst. Von dieser Lösung wurde eine der Dosis von 7 mg/kg Körpergewicht entsprechende Menge entnommen. Diese Dosis wird auch für Kurznarkosen zu chirurgischen Eingriffen benutzt.

B) Piracetam

Piracetam ist ein weißes kristallines Pulver, das 1963 entwickelt wurde und zur Behandlung von chronischen und akuten Hirnfunktionsstörungen verwendet wird.

Es hat den chemischen Namen 2-oxo-pyrrolidin-1-acetamid (bzw. 2-pyrrolidon-acetamid) und die nachfolgende Formel



Das Pharmakon mit dem Molekulargewicht von 142 hat einen schwachen Geruch, einen deutlich bitteren Geschmack und ist in Wasser leicht, in Äthanol wenig löslich und in Aceton unlöslich. Piracetam wird nicht metabolisiert und über die Niere ausgeschieden.

In den hier beschriebenen Versuchen wurde das Handelspräparat Normabrain^R der Firma Cassella-Riedel verwendet. Die 120 zur Verfügung stehenden, äußerlich identischen Ampullen enthielten entweder 4 Gramm Piracetam in 5 ml Flüssigkeit oder die gleiche Menge physiologische Kochsalzlösung. Die Flüssigkeit wurde pro Versuch jeder Versuchsperson 3mal verabreicht, zu jeder Injektion 2 Ampullen.

2. Versuchspersonen

Zu den Versuchen stellten sich 10 männliche Studenten im Alter von 21 bis 27 Jahren (Mittel 25,6 a) freiwillig zur Verfügung, nachdem sie über Art und Zweck der Untersuchungen aufgeklärt worden waren.

Bei ihrer Auswahl wurde Wert darauf gelegt, daß sie keine Medikamente gebrauchten. Die Versuchspersonen wurden gebeten, am Vorabend keinen Alkohol zu trinken und mindestens 6 Stunden zu schlafen. Ihr Gesundheitszustand wurde systematisch protokolliert (Tab. 1).

IV. METHODE

In einer Doppelblindstudie in Cross-Over-Anordnung wurde der Einfluß von Piracetam auf die enzephalographisch bestimmte Vigilanz und auf die vegetativen Meßwerte im Verlauf von Thiopentalkurznarkosen bestimmt.

Der Abstand zwischen den Versuchen bei den einzelnen Versuchspersonen betrug 6 Wochen, um eine Enzyminduktion auszuschließen.

1. Versuchsanordnung

Die Versuche wurden alle unter gleichen Bedingungen und zur gleichen Zeit (7.30 - 11 Uhr) in einem ruhigen, abgedunkelten Raum der Abteilung für Anaesthesiologie der chirurgischen Universitäts-Poliklinik München, im Zeitraum vom 19. 6. 1975 bis 21.8. 1975 durchgeführt.

Tabelle 1

Gesundheitsstatus der Versuchspersonen:

	ja	nein
Haben Sie eine Erkrankung		
1. des Herzens?		10
2. des Gefäß- oder Kreislaufsystems?		10
3. der Lunge?	1	9
4. des Magen-Darm-Traktes?		10
5. des Stoffwechsels?		10
6. der Nieren?	1	9
7. des ZNS?		10
Haben Sie eine Allergie?		10
Sind Sie wetterempfindlich?		10
Sind Sie Hochleistungssportler?	1	9
Wie ist Ihre Kondition zur Zeit?	4 gut	6 mittel
Sind Sie Raucher?		
stark (über 20)	3	mittel 5
		nein 2

Anmerkung:

ad 3. ein Proband hatte chronische Bronchitis; er war starker Raucher.

ad 6. ein Proband hatte vor längerer Zeit einen Nierenstein.

Die Probanden mußten nüchtern erscheinen. Zuerst wurde eine Reihe neurologischer Elementarbefunde (Koordination, Tremor, Gang- und Standprüfungen usw.) systematisch erhoben, sowie ein Protokoll über die Angaben der Versuchspersonen zum subjektiven Befinden angelegt, um mögliche Nebenwirkungen zu erfassen.

Auf einer festen, gepolsterten Unterlage konnten die Untersuchten zwanglos auf dem Rücken liegen. Eine Nackenrolle stützte den Kopf, damit die okzipitalen Elektroden während des Versuchs freilagen. Das Elektroenzephalogramm wurde mit einem zwölfkanäligen Helligeneuriscrypt-Gerät aufgenommen. Acht Kanäle zeichneten die EEG-Tätigkeit von zwei parasagittalen Elektrodenreihen in bipolarer Ableitung (EEG) auf, zwei das Okulogramm (OG), die anderen das Elektrokardiogramm 1. Ableitung (EKG) und die Atmung. Die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/s.

Für die EEG-Ableitung wurden den Versuchspersonen Brückenelektroden mit einer Gummihaube in zwei Paramedianen Reihen am Kopf fixiert, und zwar in gleichen Abständen frontal, präzentral, zentral, parietal und okzipital.

Im Okulogramm unterschieden wir rasche (RAB) und langsame (LAB)

Augenbewegungen. Durch zwei plättchenförmige Klebeelektroden in den lateralen Augenwinkeln wurden die Bewegungen der Bulbi registriert. Das Elektrokardiogramm wurde an den Innenseiten beider Unterarme (1. Extremitätenableitung) abgenommen.

Über ein Thermoelement am Nasenflügel konnten die Atembewegungen erfaßt werden.

Zur Blutdruckmessung lag am linken Oberarm eine Blutdruckmanschette. Zur Abnahme von Blut wurde in die vena mediana cubiti des rechten Armes eine Braunüle gelegt und zur Prämedikation und Injektion von Piracetam und Thiopental eine Olafson-Kanüle in die vena mediana cubiti des linken Armes.

Die Blutuntersuchungen zur Thiopentalkonzentration über 24 Stunden und Aktivität der Serumcholinesterase im gleichen Zeitraum wurden von Herrn Werner Mündel durchgeführt.

2. Randomisierungsplan

Die Verteilung von Piracetam und Placebo erfolgte nach einem Plan, der erst nach Abschluß der Untersuchungen zu den Mittelwertsbildungen eröffnet wurde (Tab. 2). Der Verteilungsschlüssel war während der Versuche in einem versiegelten Umschlag beim Versuchsleiter hinterlegt.

Tabelle 2

X = Piracetam

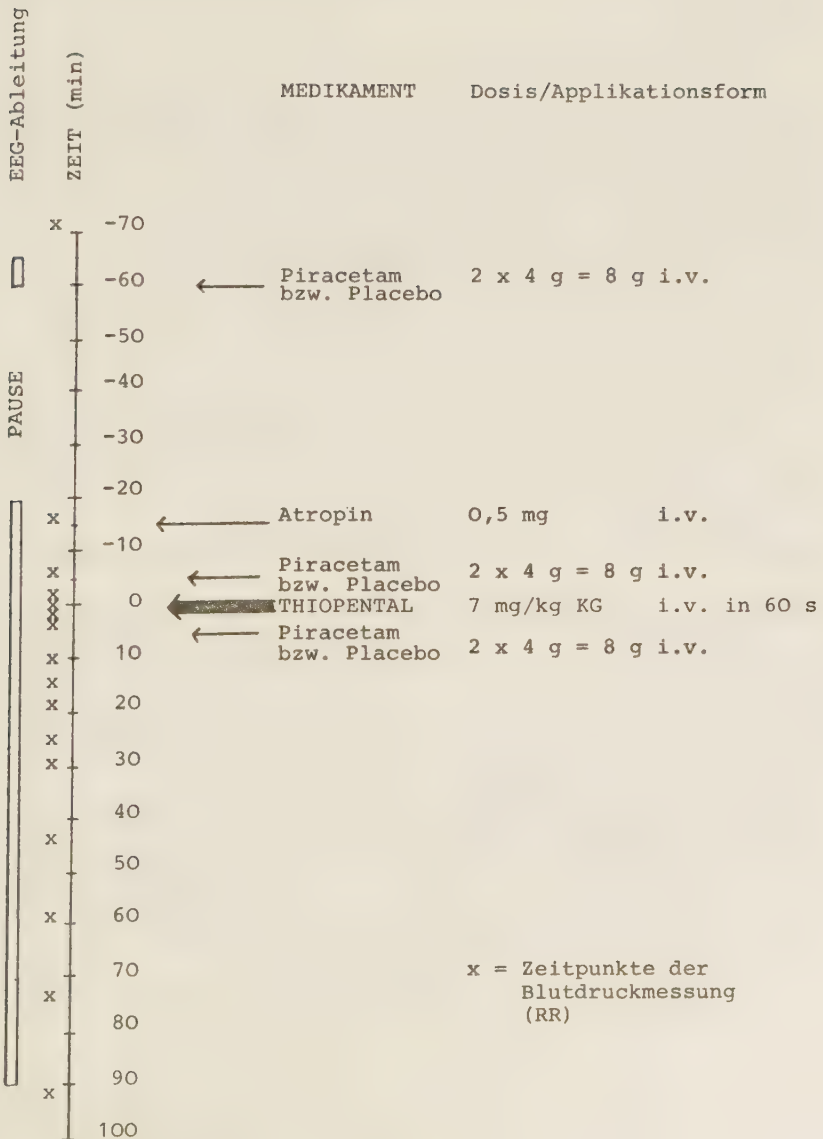
Y = Placebo

Vp. 1	BA. Al.	Y	X
Vp. 2	HO. En.	Y	X
Vp. 3	Mo. Ma.	X	Y
Vp. 4	BA. Ho.	Y	X
Vp. 5	RE. Wi.	X	Y
Vp. 6	DI. Kl.	X	Y
Vp. 7	WI. Mi.	Y	X
Vp. 8	RÖ. Kl.	X	Y
Vp. 9	HE. Ro.	X	Y
Vp. 10	HÖ. Ha.	Y	X

3. Zeitlicher Versuchsablauf

Die Versuchspersonen erhielten zu drei verschiedenen Zeiten je 8 g Piracetam oder, im Vergleichsversuch Placebo injiziert (Tab. 3).

Tabelle 3



Vor der 1. Injektion der Testsubstanz - eine Stunde vor Narkosebeginn - wurde 5 Minuten lang das EEG als 'Ausgangswert' abgeleitet. Ebenso wurde der Blutdruck gemessen und die Befragungen durchgeführt.

Dann erfolgte (mit Einschalten der Uhr) die 1. Injektion von Piracetam oder Placebo: 2 x 4 g Piracetam oder physiologische Kochsalzlösung nach Verteilungsschlüssel. Nach einer Pause von 40 Minuten wurde das EEG-Gerät wieder eingeschaltet; zur festgelegten Zeit wurde der Blutdruck gemessen (Tab. 3). Zur Prämedikation erhielten die Probanden 15 Minuten vor Barbituratinjektion 0,5 mg Atropin i.v. und zur Zeit -5m nochmals 2 x 4 g Piracetam oder Placebo.

60 Minuten nach Einschalten der Uhr (Zeitpunkt 0) wurde in 60 s 7 mg/kg Körpergewicht Thiopental-Natrium als Narkosemittel injiziert. 5 Minuten nach Narkosebeginn wurde eine 3., gleich große Dosis von 2 x 4 g Piracetam oder Placebo verabreicht.

Die EEG-Ableitung wurde bis zur 90. Minute nach Thiopental fortgesetzt.

Während der Narkose wurden objektivierbare Symptome der Versuchspersonen wie Frösteln, Gähnen, usw. erfaßt.

Nach Beendigung der Ableitungen fand eine Befragung nach subjektivem Befinden sowie nochmals die Feststellung von Allgemeinbefunden und neurologischen Elementarbefunden statt.

4. Auswertung

Zur Verfügung standen:

20 EEG-Kurven (Ableitungsdauer 115 min

Versuchsdauer 155 min; 40 min Pause in der 1.
Stunde)

20 Versuchsprotokolle (visuell ausgewertetes EEG) mit Zahlenwerten von Vigilanz, Herzfrequenz, Atmung, Blutdruck, raschen und langsamen Augenbewegungen, Latenzzeit, Beginn der narkotischen Wirkung, Ende der narkotischen Wirkung, Wirkungsende

20 Aufzeichnungen über Gesundheitszustand, neurologische Elementarbefunde, Allgemeinbefunde vor und nach dem Versuch, objektivierbare Symptome während der Narkose, subjektive Aussagen der Probanden.

In den 20 EEG-Kurven wurden in allen aufeinanderfolgenden 40-s-Epochen die EEG-Stadien (nach Loomis, entsprechend der Modifikation von Kugler; Tab. 4) visuell bestimmt und als graphischer Verlauf in Form eines sog. 'Vigilosomnogramms' dargestellt. Es ist ohne Schwierigkeit möglich, die Vigilanzindices auch in den von RECHTSCHAFFEN und KALES (1964) vorgeschlagenen Messklassen anzugeben.

Dazu wurde in allen 40-s-Epochen die Anzahl der Vertex-Wellen (V) und K-Komplexe gezählt, sowie die Häufigkeit von

Sigma-Spindeln (ζ), Rho-Serien (ρ) und bilateralen, regelmäßigen Theta-Gruppen (θ) in Indexzahlen entsprechend der Prozentzeit geschätzt, wobei die Indexzahl 10 für den kontinuierlichen Bestand in 100 % der Zeit, 5 für 50 % der Zeit, 0 für das Fehlen - die Zwischenwerte entsprechend - stehen.

Außerdem wurden die raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen mit analogen Indexzeiten bestimmt.

Vergleichende Übersicht der Stadienbezeichnungen

Rechtschaffen	Dement und Kleitman	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Wellenmuster		
							führendes Kennzeichen	Reaktion	
W	I	A	1	very slight sleep	Wachheit	A ₁ A ₂	α okz., Normvariante α Diffusion niedrig, spärlich, langsam α niedrig	Vis. Blockade-Reaktion (VBR)	
		B	2a 2b 2c		Schlafigkeit	B ₁ B ₂ B ₃	φ niedrig φ vereinzelt φ niedrig bis mittelhoch φ mittelhoch, spärlich	VBR verringert VBR paradox	
2	II	C	3	ligh sleep	leichter Schlaf	C ₁ C ₂ C ₃	φ hoch 30% d. Zeit, φ hoch 50% d. Zeit, φ hoch, langsam kontinuierlich	VBR fehlt niedrige Vertex-Wellen hohe Vertex-Wellen	
3	III	D	4	moderately deep sleep	mittlerer Schlaf	D ₁ D ₂ D ₃	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	K-Komplexe breite K-Komplexe δ-Aktivierung	
4	IV	E	5	very deep sleep	tiefer Schlaf	E	δ kontinuierlich	keine	
REM	V	REM	0	early morn. sleep	Narkose, Koma	F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine	
NON-REM									

NON-REM

Tab. entnommen aus KUGLER et al Arzneimittelforschung / Drug Res. 28 (I) 3, 475-479 (1978)

V. BEOBACHTUNGEN

1. Elektroenzephalogramm (Vigilanz)

Die EEG-Kurven zeigten keine von den typischen Barbiturat-effekten und physiologischen Vigilanzschwankungen abweichende EEG-Aktivitäten oder formale Besonderheiten (Abb. 1 und 2). Nach dem Ausgangs-EEG, das bei allen Versuchen nur Vigilanz-Werte von A_0 (kurzfristig auch A_1) zeigte, waren nach der 40-minütigen Pause bei einigen Probanden nach Placebo Einschlafstadien bis B_2 zu erkennen. Nach Piracetam waren die Werte deutlich niedriger; vor allem der Unterschied in der Streuung war auffällig.

Nach der Barbituratinjektion erfolgte ein schneller Übergang in tiefe Schlafstadien, deren Maximum (D_2-E_0) in der 2. Minute nach Injektionsbeginn erreicht wurde. In dieser Zeit und der folgenden Abflutphase bis zur 10. Minute waren keine Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen feststellbar.

In der Zeitspanne von etwa der 10. bis zur 60. Minute zeigte sich mit Placebo an einzelnen Versuchspersonen der Bestand von länger anhaltenden Nachschlafstadien, wogegen bei der Kombination mit Piracetam in der gleichen Zeitspanne die EEG-Stadien dem Ausgangsverhalten näherkamen und häufigeren Wachstadien entsprachen. (Abb. 3: a = Placebo; b = Piracetam).

Bei zwei der 10 Versuchspersonen zeigten sich nach Piracetam elektroenzephalographische Stadien, die als Ausdruck einer stärkeren Schlafneigung gewertet werden können als nach Placebo (Abb. 4: a = Placebo; b = Piracetam).

Mittelwerte:

Von den einzelnen in zwei Gruppen zusammengefaßten Versuchspersonen wurden sodann aus den Vigilosomnogrammen Mittelwerte für die Indices nach Piracetam sowie nach Placebo errechnet. Zu diesen Berechnungen wurden nur 9 Versuchspersonen benutzt, da Proband Nr. 6 beim 2. Versuch angab, entgegen der Abmachung am Tag zuvor Weckamine eingenommen zu haben. Die Versuche 6a und 6b wurden deshalb bei den Beobachtungen außer acht gelassen.

Der direkte Vergleich der Mittelwerte (Abb. 6) zeigte die deutlichsten Unterschiede im Verlauf in der Zeitspanne von der 20. bis zur 60. Minute; es war aber auch bereits vor der Thiobarbituratinjektion ca. 50 m nach der ersten Injektion von Piracetam oder Placebo ein geringfügiger Unterschied erkennbar.

Die Darstellung der Mittelwerte der Schlaftiefen in Dekaden (Zeitspannen von je 10 Minuten) ließ in einer überhöhten Zeichnung die Unterschiede deutlicher hervortreten. Auch hier waren die größten Differenzen zwischen Piracetam und Placebo in der 20. bis zur 60. Minute erkennbar und wurden der statistischen Signifikanzberechnung zugrunde gelegt (Abb. 7).

Tabelle 5

Mittelwerte der Wirkungszeiten

	Medikament	Placebo
LZ	36 "	36 "
BNW	49 "	52 "
ENW	3 ' 36 "	3 ' 30 "
WE	11 ' 20 "	13 '

Anmerkung: LZ = Latenzzeit

Zeit vom Beginn der Narkotikuminjektion bis zum
Beginn der ersten erkennbaren EEG-Veränderungen.

BNW = Beginn der narkotischen Wirkung

Zeitpunkt des Beginns derjenigen EEG-Veränderungen,
die dem Eintritt der narkotischen Wirkung entsprechen

ENW = Endeder narkotischen Wirkung

Zeitpunkt nach Ausklingen der EEG-Stadien, die der
narkotischen Wirkung entsprechen

WE = Wirkungsende

Zeitpunkt zu dem der Ausgangszustand erreicht wird,
oder zu dem ein Übergang in Schläfrigkeitsstadien
eintritt, die im EEG vom physiologischen leichten
Spontanschlaf nicht zu unterscheiden sind

Die ebenfalls aus dem Elektroenzephalogramm entnommenen Wirkungszeiten des Thiopental zeigten in der Mittelwertsberechnung für Latenzzeit (LZ), Beginn der narkotischen Wirkung (BNW) und Ende der narkotischen Wirkung (ENW) keinen beachtenswerten Unterschied, beim Wirkungsende (WE) jedoch eine deutlich verkürzte Wirkung bei der Kombination von Barbiturat mit Piracetam (Tab. 5).

2. Okulogramm

Langsame (LAB) und rasche (RAB) Augenbewegungen

Form und Häufigkeit der Augenbewegungen entsprachen den bisherigen Erfahrungen mit spontanem und medikamentös ausgelöstem Schlaf. Es wurden getrennt Indexwerte von 1 bis 10 für die Häufigkeit der raschen wie der langsamen Augenbewegungen aufgestellt.

Übereinstimmend mit den Vigilanzstadien und ihren Schwankungen zeigten die Indexwerte für die raschen Augenbewegungen (RAB) geringfügige Unterschiede, die aber nicht als verlässlicher Ausdruck von Differenzen der motorischen Aktivität oder Spannung gewertet werden können. In ihrer sprunghaften Abnahme nach der Thiopentalinjektion kam der sedierende Effekt mit besserer Entspannung in der Barbituratnarkose gut zum Ausdruck.

Bei den langsamen Augenbewegungen (LAB) als Zeichen einer motorischen Zustandsänderung mit absinkenden Indexwerten bei besserer Entspannung und Schläfrigkeit waren auch keine bemerkenswerten Unterschiede feststellbar (Abb. 3a+b, 4a+b).

Eine genauere Verlaufsdarstellung der Mittelwerte der raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen im direkten Vergleich (Abb. 8) zeigte starke Schwankungen und auch geringe Unterschiede zwischen Wirkstoff und Placebo, die sich aber nicht in einen sinnvollen Zusammenhang mit den Vigilanzschwankungen einordnen ließen.

Nach der Barbituratinjektion nahmen die RAB des Wachzustandes rasch ab. Unter Piracetam verschwanden sie bis zur 20. Minute nach Thiopentalinjektion fast völlig, wogegen sie unter Placebo bereits in der 10. Minute wieder auftraten. Von der 20. Minute an verliefen beide Mittelwertskurven der RAB annähernd deckungsgleich.

Die langsamen Augenbewegungen (LAB) zeigten nach Placebo ein näherungsweise reziprokes Verhalten zu den RAB mit zunehmenden Indexwerten nach Narkosebeginn. Unter Piracetam zeigten sich bis zur 20. Minute deutlich niedrigere Werte. Nach der 30. Minute bestanden nicht kongruente Schwankungen (Abb. 8).

Auch die Darstellung in Dekaden (10 Minuten-Intervalle) zeigte nur geringe Unterschiede der Indexwerte.

3. α -Spindeln

Die Indexwerte der α -Spindeln als Ausdruck des unterschiedlichen Barbiturateffektes zeigten einen raschen Anstieg nach der Barbituratgabe und in den ausklingenden Narkosestadien blieben ihre Werte in der 10. bis 80. Minute bei der Kombination mit Placebo durchweg etwas höher als nach Piracetam. In

diesen Werten kam somit der Unterschied zwischen Wirkstoff und Placebo deutlich zum Ausdruck, da die α -Spindeln als verlässliche Begleitzeichen des barbituratinduzierten Schläfrigkeitszustandes gewertet werden können. Ihre geringeren Indexwerte nach Piracetam lassen annehmen, daß Piracetam der barbituratbedingten Induktion von Schläfrigkeitsstadien entgegenwirkt.

Die deutlichsten Differenzen bestanden zwischen der 15. und der 40. Minute (Abb. 10).

Die Dekadenwerte zeigten konstant die niedrigeren Indexwerte nach Piracetam während der gesamten Registrierdauer im Anschluß an die Thiopentalnarkose (Abb. 9c)

4. Häufigkeit der besonderen Graphoelemente

Das Verteilungsprofil der Indexwerte von Vertex-Wellen, K-Komplexen, β -Serien, α -Spindeln und Theta-Gruppen zeigte in seiner Summenform (Tab. 6, Abb. 11) ebenfalls die deutlichsten Unterschiede in der Häufigkeit der α -Spindeln, insbesondere in der Zeit von der 20. bis zur 60. Minute nach Narkosebeginn (schraffierter Anteil der entsprechenden Säule von Abb. 11).

Tabelle 6

Besondere Graphoelemente:

a) Placebo

insgesamt (-20.-90.Min.)						Teilabschnitt (20.-90.Min.)				
	V	K	С	у	у	V	K	С	у	у
Vp 1	38	60/7W	687	12		33	60/7W	443	12	
Vp 2	22	85/6W	327	101	1	16	81/6W	199	58	
Vp 3		1	479					225		
Vp 4		1	252	10				69	7	
Vp 5	1	1	672					406		
Vp 7	27	21/5W	535	3		26	21/5W	306	3	
Vp 8	15	6/1W	648	36		2		420	2	
Vp 9	2	1	318					103		
Vp10	47	63/5W	407			23	60/5W	157		
	152	239/26W	4325	162	1	100	222/25W	2328	82	

b) Piracetam

Vp 1	12	37/3W	876			12	37/3W	651		
Vp 2	4	16	476	38	6	4	15	262	34	1
Vp 3	4	23	337	5		4	20	128	5	
Vp 4			244		2			67		2
Vp 5	20	38/2W	615			19	36/2W	372		
Vp 7	36	9	396	50		30	9	186	34	
Vp 8	4	10/2W	367	12			2/1W	132	3	
Vp 9	4	3	213	1				7		
Vp10	12	1	308			3		135		
	96	137/7W	3832	106	8	72	119/6W	1940	76	3

5. Vegetative Meßgrößen

A) Pulsfrequenz

Die Herzaktion wurde als Elektrokardiogramm (EKG) der 1. Extremitätenableitung vom EEG-Registriergerät mitgeschrieben. Auf diese Weise war eine fortlaufende Auszählung der Pulsfrequenz möglich. Abb. 12a+b zeigten an den bereits weiter oben vorgestellten Einzelfällen einen Frequenzunterschied etwa ab der 10. Minute, wobei die Werte nach Piracetam niedriger waren. Dabei fiel auf, daß bei der Versuchsperson 3 (MO.Ma. Abb. 12b), die eine irreguläre Werteverteilung in der Vigilanz unter Piracetam bzw. Placebo aufwies, die Herztätigkeit unter Narkose abnahm. Versuchsperson 1 zeigte nach Piracetam von der 15. Minute nach Narkosebeginn bis zum Ende der Ableitung eine geringere Herzfrequenz als nach Placebo (Abb. 12a).

In der Darstellung der Mittelwerte in Dekaden (10 Minuten-Werte) zeigte sich ein deutlicher Unterschied der Frequenzen während der gesamten Ableitungsdauer (Abb. 13a).

B) Atmung

Ebenso wie die Pulsfrequenz wurde die Atembewegung mit dem EEG andauernd aufgezeichnet. Die Einzelwerte zeigten nur geringe individuelle Schwankungen.

Die Dekadendarstellung der Mittelwerte (Abb. 13b) zeigte in den 20 Minuten vor der Narkose etwas raschere Atemfrequenzen nach Placebo; auch in den ersten 10 Minuten nach der Barbiturnarkose war der Unterschied gegenüber Piracetam deutlich. In den folgenden 30 Minuten war die Differenz gering. Von der

40. Minute an ergaben sich dann starke inkonstante Schwankungen.

Bei beiden Versuchsgruppen trat etwa 1 Minute nach Thiopentalinjektion in 6 von 9 Fällen eine Apnoe auf (Tab. 7). Einer der Probanden mußte beim Versuch mit Placebo beatmet werden, wo hingegen bei der Narkose in Kombination mit Piracetam keine Apnoe zu beobachten war. Beim getrennten Auswerten der apnoischen Perioden war ein deutlicher Unterschied feststellbar (Abb. 14). Die durchschnittliche Dauer der Apnoephase war unterschiedlich. Die Apnoe trat nach Piracetam früher ein und war kürzer als nach Placebo. Wie bei allen anderen Mittelwerten wurden auch für diese Berechnung die Werte aller 9 Probanden zugrunde gelegt.

C) Blutdruck

Die Blutdruckwerte zeigten während der Versuche nur bedeutungslose Unterschiede zwischen Piracetam und Placebo.

D) Objektivierbare Symptome während der Narkose

Das Symptom der Apnoe wurde bereits unter B) behandelt. Die anderen beobachteten und protokollierten Symptome (Tab. 7) ergaben keine verwertbaren Unterschiede.

Tabelle 7

Objektivierbare Symptome während des Versuchs (n = 9)

	Piracetam		Placebo	
	ja	nein	ja	nein
Blässe	0	9	0	9
Zyanose (leicht)	1	8	0	9
Frösteln (schwach)	1	8	0	9
Schwitzen	0	9	0	9
Motorische Reaktionen (Bewegung von Kopf, Armen, Beinen)	5	4	2	7
Myklonie	0	9	1	8
Erröten	0	9	0	9
Gähnen	6	3	3	6
Apnoe	6	3	6	3
Extrasystolen	0	9	1	8
Sprechen (Murmeln)	1	8	1	8
Lachen	0	9	0	9
Atemtiefe	flach 2	tief 1	normal 6	normal 9
Atemrhythmus	regelmäßig 7	unregelmäßig 2	regelmäßig 9	

6. Statistik

A) Datenaufbereitung

für - statistischen Text

- graph. Darstellung

Für jede der sechs Prüfvariablen VIGILANZ, RAB, LAB, SIGMA-SPINDELN, HERZ- und ATMENFREQUENZ wurden u.a. folgende Arbeitsgänge durchgeführt:

Übertragen der Daten (zeilenweise Auflistung/"auswertegerecht")

Überprüfung auf mögliche Übertragungsfehler (insbes. zur Abgrenzung "Ø" u. "nicht durchgeführt" $\hat{=}$ fehlend)

Hernach wurden berechnet: $\bar{x}$ = arithmet. Mittel
s " Standardabweichung

- $\bar{x} \pm s$ je 40" - Wert (über alle 10 bzw. 9 Pat.) / $\bar{x}_{\text{Einzel}}$

Da hierbei z.T. erhebliche Abweichungen zu den bereits vorliegenden Ergebnissen festzustellen waren, wurden die Ergebnisse einer nochmaligen Überprüfung unterzogen.

- $\bar{x} \pm s$ je 10' - Intervall (über 15 Werte pro Pat.) / $\bar{x}_{\text{Dekade}}$
($\Rightarrow$ 12 Eingabewerte für stat. Test. je Patient und Versuch).

- $\bar{x}$ ($\bar{\bar{x}}$) d.h. Mittelung dieser Dekadenmittel über alle 10 bzw. 9 Patienten / insbesondere im Hinblick auf die graph. Darstellung.

Die vorstehend beschriebenen Berechnungen wurden sowohl für alle 10 als auch nur für 9 Patienten (ohne Pat. 6) durchgeführt (vergleichende Gegenüberstellung); auf die Eliminierung der Ergebnisse von Pat. 6 sowie auf weitere "Handicaps" dieser Klin. Prüfung soll an anderer Stelle noch näher eingegangen werden (Abschnitt C).

- In den stat. Test wurden dann aber nur die Ergebnisse von 9 Patienten einbezogen. (Bezeichnung 12/weil 12 Eingabewerte je Patient und Versuch). Die im Anschluß an den stat. Test für nötig erachteten Neuberechnungen basieren dann ebenfalls nur noch auf den Ergebnissen dieser 9 Patienten:
- $\bar{x}$ ($\bar{x}$); Aufsplitterung nach Serie 1 und Serie 2 (zeichnerisch), rechnerisch war das im stat. Test schon erfolgt.

Neustrukturierung der Eingabedaten

- $\bar{x} \pm s$ je 5' - Intervall (über 7 bzw. 8 Werte pro Pat) / $\bar{x}_{\text{Quinte}}$ ($\Rightarrow$ 20 Eingabewerte für stat. Test je Patient und Versuch).
- $\bar{x}$ ($\bar{x}$) Mittelung der 5-Minuten-Intervallwerte über die verbliebenen 9 Patienten (mit graph. Darstellung).
- Statistischer Test (Bezeichnung 20 / weil 20 Eingabewerte je Pat. und Versuch).
- $\bar{x}$ ($\bar{x}$) Aufsplitterung nach Serie 1 und Serie 2 (zeichnerisch).

Angewandtes statistisches Prüfverfahren

Varianzanalyse/Two-Period repeated measurements cross-over design

zur Verifizierung eines zu erwartenden Präparateeffekts.

Da es aus prgrammtechnischer Sicht nicht möglich ist, alle (pro Variable und Patient) registrierten 175 Werte einer Medikationsphase (Periode) zu verarbeiten, wurde die von anderer Seite - zumindest im Hinblick auf die graphische Darstellung - schon praktizierte "Dekadenmittelung" übernommen und die 12 Dekadenmittel pro Patient und Periode als Eingabedaten verwendet.

Da aber die 12 Dekadenmittel den tatsächlichen Verlauf (der 175 Werte) nur grob widerspiegeln und möglicherweise Behandlungseffekte dadurch nicht zum Tragen kommen konnten, wurden die Eingabwerte auf 20 bzw. 19 erhöht (höchstmögliche Zahl der Eingabedaten pro Patient und Periode) $\Rightarrow$ 5'-Intervall (s.o.).

Um einerseits eine gleichmäßige Einteilung zu gewährleisten, andererseits aber die Höchstgrenze von 20 Werten einzuhalten, konnten für die Neugliederung (20) nur Werte über den Bereich von 20 Minuten vor bis 85 Minuten nach Injektion berücksichtigt werden.

B) Ergebnisse

Nachfolgend sind für jede Prüfvariable die Ergebnisse im Einzelnen beschrieben.

in <u>Sequence 1</u> (BA)	Person 1	Prob. 1,
	Person 2	Prob. 2,
	Person 3	Prob. 4,
	Person 4	Prob. 7,
	Person 5	Prob. 10 ist

(Period 1 = B $\hat{=}$ Verum/Period 2 = A $\hat{=}$ Placebo)

in <u>Sequence 2</u> (AB)	Person 1	Prob. 3,
	Person 2	Prob. 5,
	Person 3	Prob. 8,
	Person 4	Prob. 9 ist

(Period 1 = A $\hat{=}$ Placebo/Period 2 = B $\hat{=}$ Verum).

Bei 6 der eingangs schon erwähnten Prüfvariablen wurde das beschriebene statist. Testverfahren angewendet:

- Vigilanz (12 Zp./20 Zp.)
- RAB (12 Zp.)
- LAB (12 Zp.)
- Sigma-Spindeln (12 Zp.) Zp. = Zeitpunkte

Erläuterungen zu den graph. Darstellungen

<u>gesamt</u> $\hat{=}$	Darstellung von V und Pl ohne Berücksichtigung der Sequenzbestandteile (Perioden)
<u>gesplittet</u> $\hat{=}$	Darstellung von V und Pl in Periode 1 und Periode 2 = Aufsplittung nach Perioden (Sequenzbestandteile)
<u>12</u> $\hat{=}$	12 Zeitpunkte (= 12 Eingabedaten); $\bar{x}$ aus 15 Einzelwerten entspricht wiederum 1 Eingabewert
<u>20</u> $\hat{=}$	20 Zeitpunkte (= 20 Eingabedaten); $\bar{x}$ aus 7 bzw. 8 Einzelwerten entspricht wiederum 1 Eingabewert

Behandlungs- bzw. Präparateeffekte konnten in keinem Fall erzielt werden

Die gesplitteten graph. Darstellungen der Verlaufskurven bieten hierfür wohl eine hinreichende Erklärung; zudem wird in Abschnitt C (siehe Teil II) noch ausführlich auf mögliche Ursachen der Nicht-Verifizierbarkeit eines Behandlungs- (und damit Präparate-) effekts eingegangen.

In jedem Fall war eine Vergleichbarkeit der Werte beider Perioden aufgrund des Nichtvorhandenseins eines Carry over-Effektes gegeben: die Ausgangswerte zu Beginn der beiden Perioden 1 und 2 sind bei allen 6 Prüfvariablen (statistisch gesehen) gleich.

Wie zu erwarten war, ergab sich in allen Fällen ein signifikanter Zeiteffekt, bedingt durch die Veränderung der Werte (Anstieg bzw. Absinken der Werte unmittelbar nach Narkotikuminjektion) innerhalb jeder Periode.

Periodeneffekte waren nur bei den Variablen "VIGILANZ" und "SIGMA-SPINDELN" vorhanden (signifikant); d.h., unabhängig vom Präparat war der "mittlere Verlauf" (Verum und Placebo) in Periode 1 (Juni 75) und Periode 2 (August 75) verschieden; bei den übrigen Variablen konnten bezüglich des Kurvenverlaufs zwischen Periode 1 und 2 keine Unterschiede festgestellt werden.

Die Resultate bei den verschiedenen Wechselwirkungen lassen sich größtenteils schon aus den Ergebnissen der Einzelfaktoren (Period/Treatment/Time) ablesen.

Signifikante Wechselwirkungen ergaben sich nur bei "Vigilanz" und "Herzfrequenz" (jeweils Time x Period); d.h., daß jeweils in den beiden Perioden 1 (Juni 1975) und 2 (August 1975) die zeitlichen Verläufe unterschiedlich sind, bei allen anderen Variablen RAB, LAB, Sigma-Spindeln und Atemfrequenz - da nicht signifikant - gleich sind.

a) Vigilanz

statistische Tests

Varianzanalyse 12 Zeitpunkte

Varianzanalyse 20 Zeitpunkte

graphische Darstellung

Abb. 7a	Mittelwertkurve (gesamt)	10 Prob.	12
Abb. 7b	Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob. - 5 V - P1	12
Abb. 17	Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 4 P1 - V	12

Abb. 6a	Mittelwertkurve (gesamt	9 Prob.	20
Abb. 15	Mittelwertkurve und ihre "Sequenzbestandteile" -VERUM-	9 Prob. - 5 V (Per.1) - 4 V (Per.2)	20
Abb. 16	Mittelwertkurve und ihre "Sequenzbestandteile" -PLACEBO-	9 Prob. - 4 Pl (Per.1) - 5 Pl (Per.2)	20
Abb. 18	Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 5 V - Pl - 4 Pl - V	20
Abb. 5	Mittelwertkurve (gesplittet) mit Standardabweichung	9 Prob. - 5 V - Pl - 4 Pl - V	20

Die registrierten EEG-Werte wurden ihren Mustern entsprechend verschiedenen Schlafstadien zugeordnet ($A_{0,1,2 \dots - E_0}$).

Für graph. Darstellung und Berechnung erfolgte wiederum ein Umsetzen der Stadien in Skalenwerte:

A_0	0
A_1	1
A_2	2
B_0	3
.	.
.	.
.	.
E_0	12

Entsprechend sind die ermittelten Werte an den graphischen Darstellungen abzulesen.

Ein opt. Vergleich der beiden Graphiken 7a (10 Prob.) und 7b (9 Prob.) zeigt, daß nach Eliminierung der Werte von Pat. 6 - dieser Patient hatte entgegen der Anweisung Medikamente zu sich genommen - sich die "Verum-Kurve" von der "Placebo-Kurve" deutlicher abhebt.

In Abb. 17 bzw. 18 (20 Zeitpunkte) sind jeweils 2 völlig verschiedene Perioden auszumachen: in Periode 1 (= 1. Versuch für jeden Patienten) könnte man Verum für Placebo für Verum halten; eine mehrmalige Überprüfung der Werte hat aber ergeben, daß es sich um keine Verwechslung handelt. In Periode 2 haben dann alle 9 Patienten (ob V oder P1) wie erwartet reagiert.

In dieser gegensätzlichen Reaktion ist sicherlich ein wesentlicher Faktor für das Nichtzustandekommen eines Behandlungseffektes zu suchen (s. Teil C). Allerdings kann man diese Mittelwerte auch nur wiederum richtig deuten, wenn man gleichzeitig deren Standardabweichung mit berücksichtigt. (s. Abb. 5). Da sich zu allen Zeitpunkten die Standardabweichungen von Verum und Placebo überlappen, kann schon daraus auf einen fehlenden Präparateeffekt geschlossen werden.

Nachdem bei der "Vigilanz" die am deutlichsten erscheinenden Unterschiede (V/P1) trotz "Verfeinerung" der Eingabedaten keinen signifikanten Unterschied in der Präparatewirkung erbracht hatten, wurde auf die übrigen Tests mit 20 Eingabedaten bei RAB, LAB, verzichtet.

b) Rasche Augenbewegungen

Statistischer Test (12 Zeitpunkte)Graph. Darstellung

Abb. 9a,2	Mittelwertkurve (gesamt)	10 Prob.	12
Abb. 9a,3	Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob.	12
Abb. 19	Mittelwertkurve (gesplittert)	9 Prob. - 5 V-PL	12
		- 4 Pl-V	
Abb. 9a,1	Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob.	20
Abb. 20	Mittelwertkurve (gesplittert)	9 Prob. - 5 V-Pl	
		- 4 Pl-V	20

Auch nach Eliminierung der Werte von Pat. 6 sind bei den raschen Augenbewegungen (s. Abb. 9a,2 und 9a,3) keine wesentlichen Unterschiede auszumachen.

Für Abb. 19 bzw. 20 (20 Zeitpunkte) gilt wohl dasselbe wie für die Abb. 17 bzw. 18 der Vigilanz, nämlich die Tatsache, daß sowohl Verum-Probanden als auch Placebo-Probanden im 1. Versuch (und nur im 1. Versuch) genau umgekehrt reagieren. Gründe hierfür s. u. Teil C; eine Verwechslung der Präparate lag nicht vor.

Es bedeuten: Index

0 völliges Fehlen der RAB im 40"-Intervall

1

2

.

10

konstanter Bestand

c) Langsame Augenbewegungen

Statistischer TestGraph. Darstellung

Abb. 9b,2	Mittelwertkurve (gesamt)	10 Prob.
Abb. 9b,3	Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob.
Abb. 21	Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 5 V-Pl - 4 Pl-V
Abb. 9b,1	Mittelwertkurve (gesamt)	10 Prob.
Abb. 22	Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 5 V-Pl - 4 Pl-V

Bei den langsamen Augenbewegungen setzt sich ebenfalls fort, was bei der Vigilanz und den raschen Augenbewegungen schon zu Tage getreten ist (nämlich 2 unterschiedliche Perioden), nur daß hierbei erst ab der 40. Minute nach Narkosbeginn eine klare Verlaufsrichtung zu erkennen ist.

Es bedeuten: Index

0 völliges Fehlen der RAB im 40"-Intervall

1

2

⋮

10 konstanter Bestand

d) Sigma-Spindeln

Statistischer Test (12 Zeitpunkte)Graph. Darstellung

Abb. 9c,2	Mittelwertkurve (gesamt)	10 Prob.	12
Abb. 9c,3	Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob.	12
Abb. 23	Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 5 V-Pl	12
		- 4 Pl-V	
Abb. 9c,1	Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob.	20
Abb. 24	Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 5 V-Pl	
		- 4 Pl-V	20

Der Verlauf der Mittelwerte bei den Sigma-Spindeln kann nur im Zusammenhang mit der Vigilanz gewertet werden, da die Sigma-Spindeln als ein verlässliches Begleitzeichen des Barbiturate-induzierten Schläfrigkeitszustandes gelten.

Die Mittelwerte bieten hierbei nicht das Optimum an Informationen, sind vielmehr geneigt das Bild zu verzerren (besonders bei $n = 4$ bzw. $n = 5$).

Es bedeuten: Index

0 keine -Spindeln

1

2

⋮

10 konstanter Fortbestand derselben

Die Indexwerte stehen für die abs. Häufigkeit der -Spindeln (sobald die Frequenz 13 ist und die Minstdauer von 1/5 sec. überschritten wird).

e) Herzfrequenz

Statistischer Test (12 Zeitpunkte)Graph. Darstellung

Abb. 13a,2 Mittelwertkurve (gesamt)	10 Prob.	12
Abb. 13a,3 Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob.	12
Abb. 25 Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 5 V-Pl - 4 Pl-V	12
Abb. 13a,1 Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob.	20
Abb. 26 Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 5 V-Pl - 4 Pl-V	20

Die Betrachtung der graph. Darstellung der Herzfrequenz zeigt einen in beiden Perioden vorhandenen, gleichartigen Verlauf von Verum und Placebo. Die Ausgangswerte von Verum zu Beginn der 1. Periode (= 1. Versuch für jeden Patienten) liegen deutlich unter denen von Placebo, was dann auch über den gesamten Verlauf anhält.

f) Atemfrequenz

Statistischer Test (12 Zeitpunkte)Graph. Darstellung

Abb. 13b,2 Mittelwertkurve (gesamt)	10 Prob.	12
Abb. 13b,3 Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob.	12
Abb. 27 Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 5 V-Pl - 4 Pl-V	12

Abb. 13b,1	Mittelwertkurve (gesamt)	9 Prob.	20
Abb. 28	Mittelwertkurve (gesplittet)	9 Prob. - 5 V-P1 - 4 P1-V	20
Abb. 29	Mittelwertkurve (gesamt in Minutenabständen)	9 Prob.	20

In allen 6 Abbildungen kommen zumindest in einzelnen Zeitintervallen gegensätzliche Reaktionen zum Ausdruck: so in Abb. 27 bis 28 (20 Zp.); im Zeitintervall -20 bis zur Narkose, sowie im Zeitintervall 40. bis 65. Minuten liegt jeweils Verum entgegen der Erwartung über Placebo (d.h. höhere Atemfrequenz für Verum-Probanden/s.a. Abb. 29).

Außerdem liegen die Kurven so dicht beieinander (der großangelegte Maßstab läßt dies nicht deutlich erkennen), daß sich zu allen Zeitpunkten die Standardabweichungen von Verum und Placebo überlappen (kein Behandlungseffekt).

g) Blutdruck

Gemäß Versuchsanordnung sollten Blutdruckmessungen zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden:

-70/-15/-5/0/1/3/5/10/15/20/30/45/60/75/90

Gemessen wurde aber offensichtlich zu den unterschiedlichsten Zeitpunkten.

Die Abb. 30 zeigt den Verlauf des syst. und diastolischen Blutdrucks (im Mittel), ohne nach Sequenz aufgeteilt zu sein. Der Anstieg während der Narkotikuminjektion ist nur geringfügig (V sowie Pl).

Da zu manchen Zeitpunkten nur vereinzelt Messungen vorgenommen worden sind - diese wenigen aber keinen repräsentativen Querschnitt darstellen würden - wurde auf das Einzeichnen derselben verzichtet (es sind demzufolge nur solche Mittelwerte aufgetragen, die aus 5 und mehr Einzelwerten resultieren).

C) Diskussion der Ergebnisse

1) Risikoprobanden (bezüglich des statistischen Tests)

a) Proband Nr. 1 und 2/bei RAB und LAB Geräteausfall

Werte mußten geschätzt werden.

b) Proband Nr. 2/ein Teil des i.v. gespritzten PIRACETAM war paravenös gelaufen $\Rightarrow$ Werte verfälscht?!

c) Proband Nr. 3/Abbruch 75' (war nicht mehr zum Ruhighalten zu bewegen) $\Rightarrow$ dessen Unruhe spiegelt sich aber auch schon wesentlich früher wider: in erhöhten Herzfrequenz-Werten etc.; d.h. verfälschte Werte bzw. am Schluß geschätzte Werte wurden in den statistischen Test einbezogen. $\Rightarrow$ hätte ausgetauscht werden müssen.

- d) Proband Nr. 4/anderer Anaesthesist; Narkosebeginn um 1' verschoben $\Rightarrow$ Proband wachte auch sehr viel früher auf.
- e) Proband Nr. 5/ab 58.' Gerät ausgefallen (offensichtlich bei allen Prüfvariablen) $\Rightarrow$ hätte ausgetauscht werden müssen.
- f) Proband Nr. 6 wurde gänzlich aus dem Versuch genommen, da Einnahme von Medikamenten (Katovit, Tradon) am Tage vor Versuchsbeginn).
- g) Proband Nr. 9/Atemfrequenz: Spitzen kommen zeitversetzt $\Rightarrow$ Injektion ebenfalls?

2. Kaum eine gleichsinnige Reaktion

Sämtliche Patienten haben unterschiedlich reagiert.

Während die einen noch fest schliefen, waren die anderen schon hellwach. Hieraus resultieren die überaus großen Standardabweichungen mit Überlappen von Verum und Placebo, so daß kein Behandlungseffekt sichtbar werden konnte.

3. Periodenunterschiede

Wie in Teil B beschrieben, traten in den Perioden 1 (Juni 1975) und 2 (August 1975) gegensätzliche Reaktionen zu Tag. Die Gründe hierfür könnten in einem "Erwartungsstreß" liegen, der die zu erwartenden Präparateeffekte der 1. Periode umkehrte. Inwieweit endokrine Regulationsmechanismen im Sinne vermehrter peripherer oder zentraler Katecholamin-Ausschüttungen

und deren Beeinflussung durch PIRACETAM dabei in Frage kommen, muß offen bleiben.

Auf jeden Fall liegt hier die entscheidende Beeinträchtigung des zu verifizierenden Präparateeffektes über den Gesamtverlauf.

Ein statistischer Vergleich nur in Periode 2 ist aufgrund der kleinen Probandenzahl (Verum: 4 Probanden/Placebo: 5 Probanden) nicht möglich.

4. Schätzwerte

Fehlende Werte sind - wie erwähnt - bei dem hier angewandten statistischen Prüfverfahren immer problematisch: für die Berechnung mußten sie geschätzt werden.

Für die Abbildungen wurde der Mittelwert nur aus den tatsächlich vorhandenen Meßdaten berechnet; deshalb kann es an gegebener Stelle (dort, wo fehlende Werte ersetzt werden mußten, s. "Risikoprobanden") zu mehr oder weniger großen Abweichungen kommen - zwischen $\bar{x}$ (Abb. - gesplittet -) und $\bar{x}$ (Outputs; hier bezeichnet als MEANS).

Bei den Graphiken - gesamt - fallen derartige Unterschiede nicht so sehr ins Gewicht, da ja über die doppelte Anzahl von Probanden gemittelt werden konnte.

VI. DISKUSSION

Die statistischen Berechnungen der Vigilanzwerte zeigten keine Signifikanz.

Es bestand jedoch Kongruenz in mehreren Einzelwerten, insbesondere zwischen den Vigilanzindices und den Indexwerten der G-Spindeln.

Daneben waren auch beträchtliche Unterschiede in den vegetativen Begleitreaktionen zu beobachten. Die vielfach nachgewiesene Wirkung von Thiopental auf das Herz-Kreislaufsystem im Sinne einer Tachycardie war unter Piracetameinfluß geringer als nach Placebo.

Auch zeigten die Atemfrequenzen in den ersten 10 Minuten nach Barbituratinjektion bei gleichzeitiger Gabe von Placebo ein beträchtliches Ansteigen, wogegen diese Reaktion unter Piracetam viel geringer war: dies kann als Hypoxieschutz gewertet werden.

Die durch Piracetam verkürzte und etwas früher einsetzende Apnoephase während der Narkose weist auf eine den Barbiturateffekt beschleunigende und abschwächende Wirkung.

Aufgrund der aufgeführten Beobachtungen kann eine aktivierende Wirkung von Piracetam angenommen werden, die dem Barbiturateffekt entgegenwirkt.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

1. An 10 gesunden männlichen Versuchspersonen wurden klinische und elektroenzephalographische Untersuchungen während und nach Thiopental-Kurznapokose bei Kombination mit Placebo und Piracetam durchgeführt. Die Meßwerte einer Versuchsperson mußten aus den Mittelwertberechnungen ausgeschlossen werden.
2. Bei den Versuchsgruppen zeigten sich zwischen Piracetam und Placebo Unterschiede im Elektroenzephalogramm und in den vegetativen Meßwerten, die allerdings statistisch nicht signifikant waren.
3. Aus der Kongruenz der Unterschiede in allen Meßgrößen kann man auf einen Effekt von Piracetam schließen. Er führt zu einer raschen Abnahme der hypnotischen Thiopentalwirkung, zur Abnahme vegetativer Begleitreaktionen und zur Verkürzung der apnoischen Perioden. Er kann als Ausdruck einer stimulierenden, dem hypnotischen Barbiturateffekt entgegengerichteten Wirkung gewertet werden.

VIII. LITERATUR

- 1 CASSELLA-RIEDEL: Dokumentation Piracetam, 1974
- 2 DOENICKE, A.: General pharmacology of barbiturats. Acta anaesth, Scandinav. Suppl., 1965
- 3 DOENICKE, A. and KUGLER, J.; SCHELLENBERGER, A., GÜRTNER, T.
The use of EEG to measure recovery time after intravenosus anaestheth. Brit. J. Anaesth. 38, 1966, 580 - 590
- 4 DOLCE, G.: Historische Übersicht über die Schlafforschung.
in Med. Monatsspiegel Merk, Darmstadt, 6, 1973, 128-131
- 5 GORDH, T.: Intravenous barbiturate anaesthesia in the treatment of convulsious due to local anaesthesia. Proceedings of the 2nd congress of Scand. Anaesthesiologie. Stockholm 1952, 67-69
- 6 HARTEL, E.: Der Einfluß von Helfergin auf den Verlauf der Thiopental-Narkose. Dissertation, München, 1972, 21
- 7 HUBER, B.: Serumproteinspiegel und Thiopentalnarkose. Eine EEG-Analyse. Dissertation München 1974
- 8 KUGLER, J.: Einführung in die Enzephalographie in Klinik und Praxis. 2. Aufl. Stuttgart, Thieme-Verlag, 1966
- 9 KUGLER, J., JOHANNES, K.-J., LAUB, M., TULUWEIT, K.:
Elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen nach Gabe von Amitriptylin-N-oxid. Arzneimittelforschung/ Drug Res. 28 (I), 3, 475-479, Editio Cantor, Aulendorf, 1978
- 10 KUGLER, J.: Die Entwicklung unserer Möglichkeiten, den neuronalen Stoffwechsel zu beeinflussen. in "Hirnstoffwechsel und Hirndurchblutung", Hrsg. J. Kugler, Schnetzer-Verlag, Konstanz, 1976, 3-12

- 11 KUGLER, J.: Indexwerte bestimmter Graphoelemente in Hypnogrammen. in "Die Quantifizierung des Elektroenzephalogrammes". Hrsg. G.K.Schenk, Konstanz, AEG-Telefunken, 1973, 135-136
- 12 KUGLER, J.: Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG, - ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen. in med. Monatsspiegel Merk, 6, 1973, 141-145
- 13 KUGLER, J., DOENICKE, A., LÖSEL, M., MANN, H.: EEG-Analysen bei Narkosen und im Schlaf. in V. Symposium Anaesthesiologiae Internationale, Hrsg. E. Danzmann, Berlin-Buch, Vol. 1, 1973, 78-87
- 14 KUGLER, J., DOENICKE, A., HARTEL, E.: Der Verlauf von Thiopentalnarkosen mit Centrophenoxin. in Arzneimittel-Forschung 23, 1973, 82-88
- 15 KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Thieme-Verlag, 1972
- 16 LOOMIS, A.J., HARVEY, E.N., HOBART, G.A.: Cerebral states during sleep as studies by human brain potentials. J. Experm. Psychol. 21, 1937, 127
- 17 SACHS, L.: Statistische Methoden. Ein Soforthelfer. Springer-Verlag, Berlin, 1972, 422-428
- 18 STEGNIK, A.J.: The clinikal use of Piracetam, a new neotropic drug. Arzneimittelforschung, 22, 1972, 975
- 19 VONNEGUT, H.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen zweier intravenöser Kurzmarkotika vom Thiobarbituratcharakter mit EEG-Kontrolle und psychodiagnostischen Tests und besonderer Prüfung auf Straßenverkehrstauglichkeit. Dissertation, München, 1966

IX. ANHANG

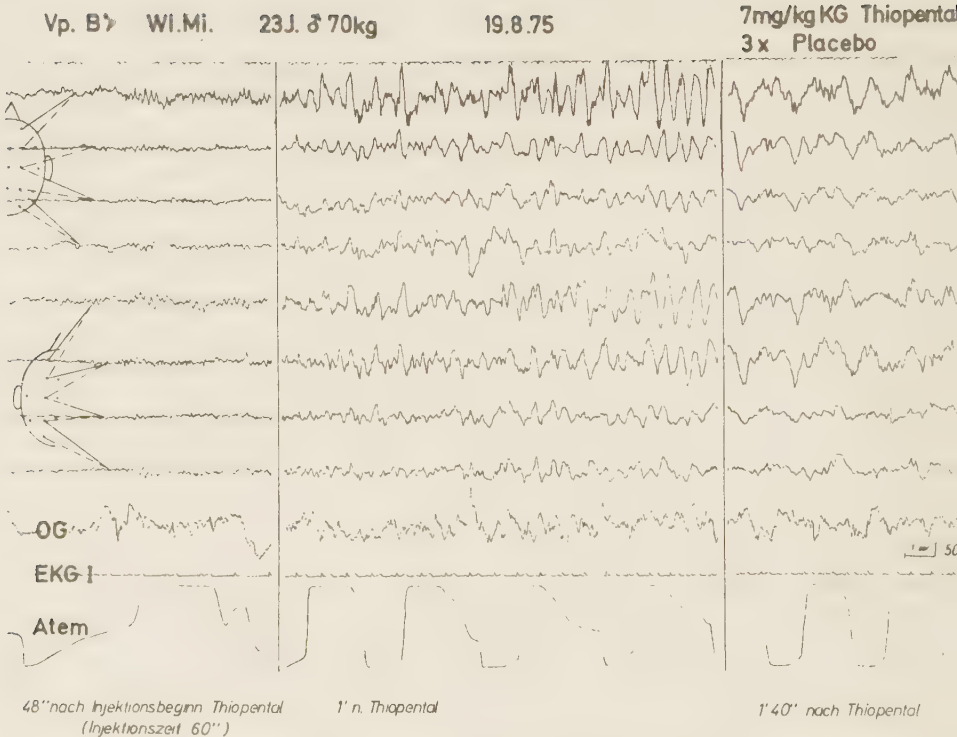
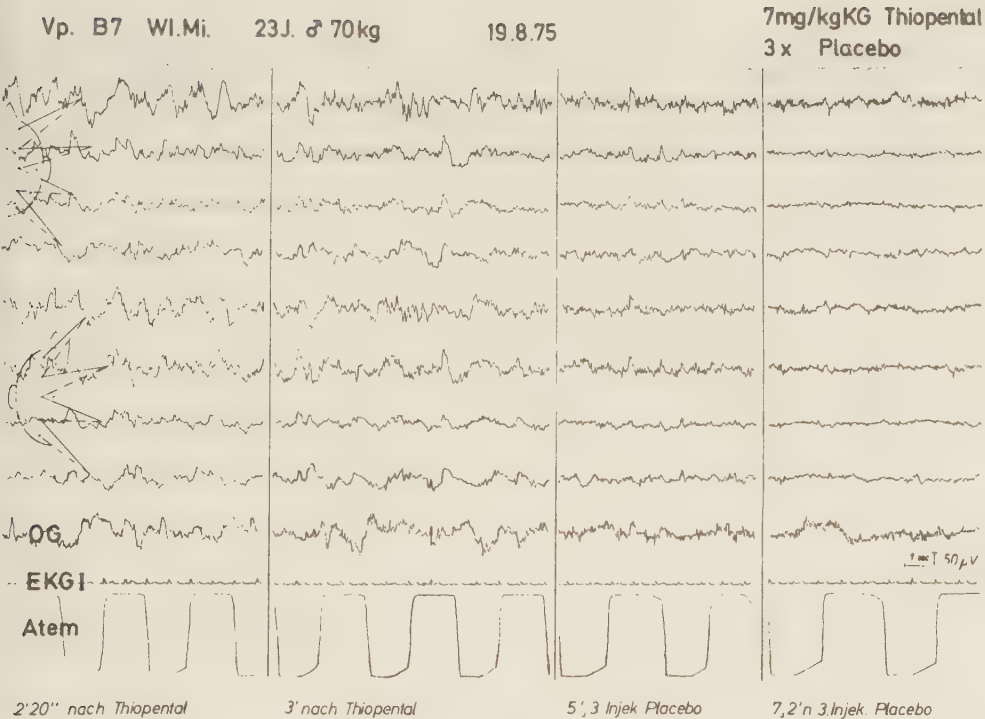


Abb. 2b) 48 s nach Beginn der Thiopentalinjektion: zunehmende
Theta-Tätigkeit
Flacher Puls
Unregelmäßige Atmung

1 Minute nach Thiopental: gemischte, hohe Theta- und
Deltatätigkeit
Pulsfrequenz beschleunigt
Atem regelmäßig

2 Minuten nach Thiopental: dominierende langsame
Tätigkeit
Puls beschleunigt
Atem regelmäßig



- Abb. 2c) 2. und 3. Minute nach Thiopental: langsame Tätigkeit,
von raschen Wellen überlagert
Atem regelmäßig
- 5 Minuten nach Thiopental: niedrige langsame Tätigkeit
von raschen Wellen überlagert
Atemfrequenz verlangsamt, regelmäßig
7. Minute nach Thiopental: gemischte niedrige langsame
und rasche Tätigkeit



Abb. 2d) 13. bis 66. Minute nach Thiopental: Begleitzeichen von Schlafstadien mit Vertexwellen, Sigmaspindeln, bilateralen Delta-Serien
Atem verlangsamt

Vp. B7 Wl.Mi. 23J. ♂ 70kg

19.8.75

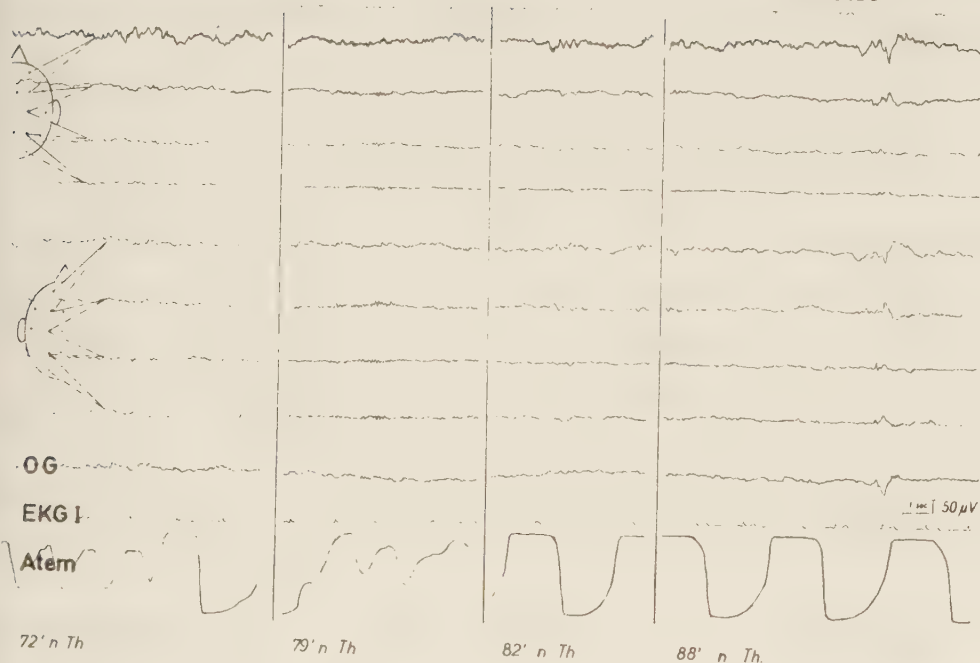
7mg/kgKG Thiopental
3 x Placebo

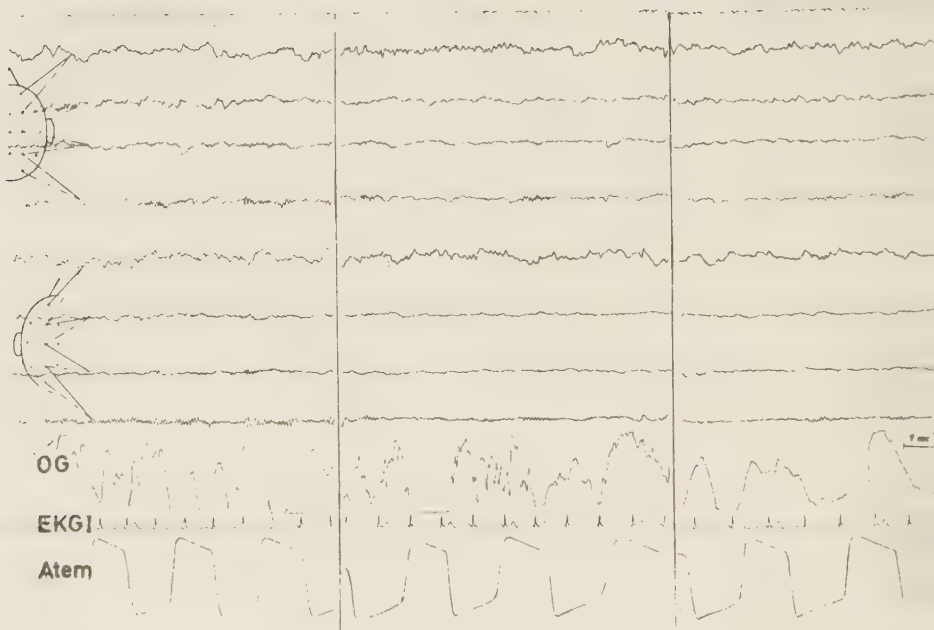
Abb. 2e) 72. bis 88. Minute nach Thiopental: wechselnde
Schlaffrigkeitsstadien.

Vergleich Abb. 1a-e) und Abb. 2a-e):

Die beiden Kurven zeigen keine wesentlichen formalen Unterschiede der EEG-Tätigkeit. Es ist aber zu erkennen, daß bei gleichzeitiger Piracetamgabe die hohe, langsame Tätigkeit rascher abnimmt und daß in den Nachschlafstadien die langsame Tätigkeit etwas verringert erscheint.

Vp. A7 Wl. Mi. 23J. ♂ 70kg

27.6.75

7mg/kg KG Thiopent
3x8g Piracetam

Ausgangs EEG

- 6, 54' nach 1. Injek. Piracetam

- 1, 4' nach 2. Injek. Piracetam

Abb. 1a) Ausgangsverhalten: EEG: spindelige Alphetätigkeit
 Okulogramm(OG): rasche Augenbewegungen des Wachzustandes
 EKG: Sinusrhythmus
 Atem: regelmäßig

1. Minute nach 1. Piracetaminjektion: spärliche alpha-
 wellenserien
 Rasche Augenbewegungen
 Puls unverändert
 Atem unverändert
- 4 Minuten nach 2. Piracetaminjektion: Vigilanzschwankungen (A₂)
 Langsame Bulbusbewegungen

Vp. A7 Wl.Mi. 23 J. ♂ 70kg

27.6.75

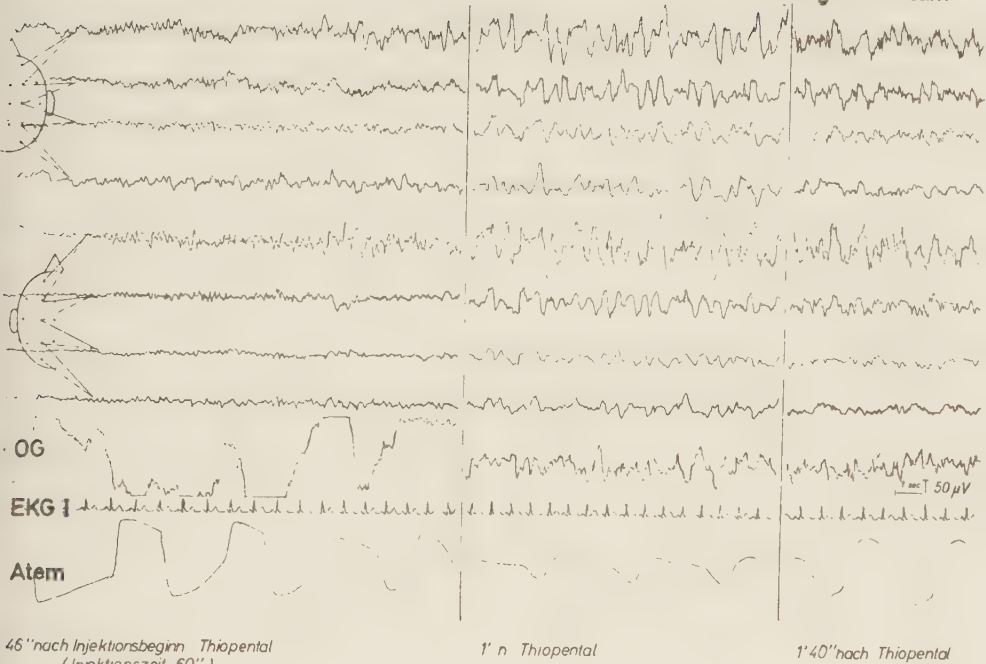
7mg/kgKG Thiopental
3x8g Piracetam

Abb. 1b) 46 s nach Beginn der Thiopentalinjektion: Zunehmende Thetatätigkeit.
Langsame Bulbusbewegungen
Pulsfrequenz beschleunigt
Atem unregelmäßig.

1 Minute nach Thiopental: Hohe, langsame Tätigkeit
Pulsfrequenz stark beschleunigt
Atem flach

2. Minute nach Thiopental: Hohe langsame Tätigkeit,
von rascher Tätigkeit überlagert.

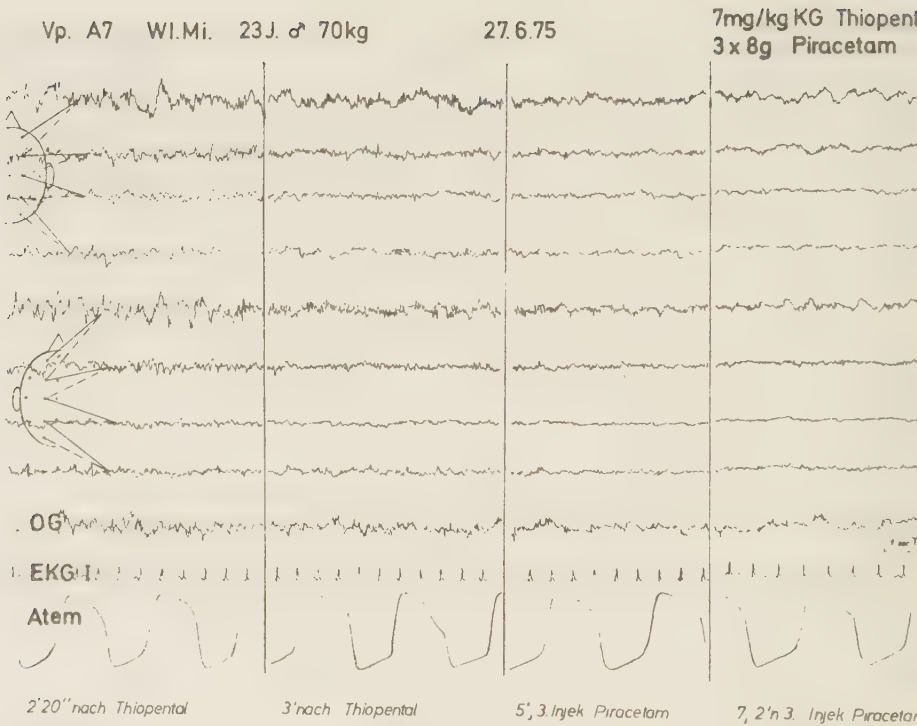


Abb. 1c) 2 Minuten und 3 Minuten nach Thiopental: niedrige, langsame Tätigkeit, diffuse rasche Tätigkeit
Puls leicht beschleunigt

5. Minute nach Thiopental: niedrige langsame und rasche Tätigkeit.

7. Minute nach Thiopental: niedrige, gemischte, langsame und rasche Tätigkeit



Abb. 1d) 13. bis 72. Minute nach Thiopental: Nachschlafstadien mit K-Komplexen und Vertexwellen

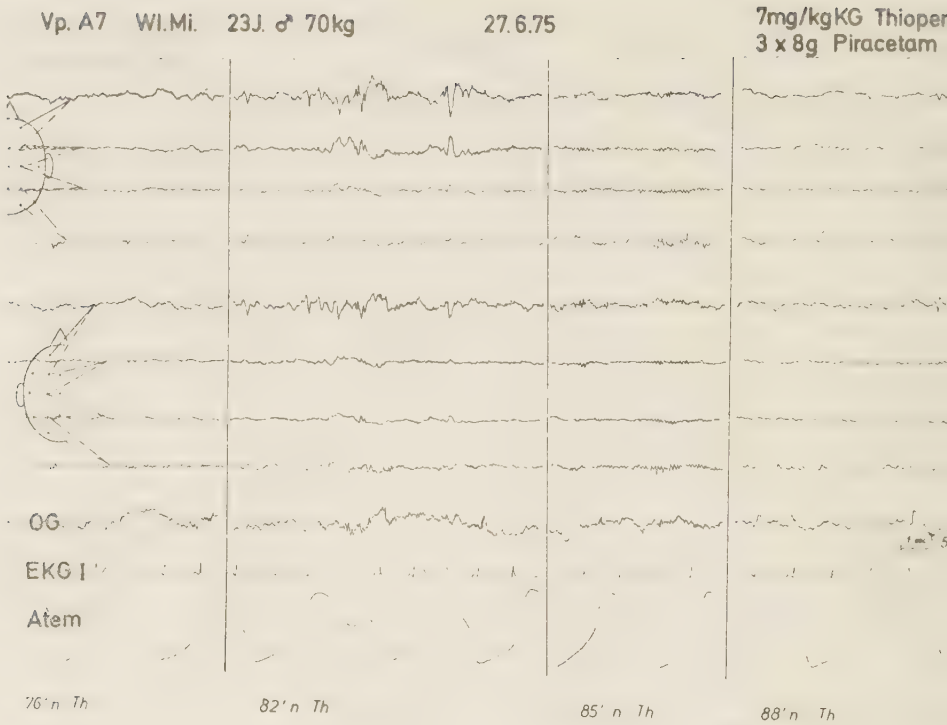


Abb. 1e) 76. bis 88. Minute nach Thiopental: Wechselnde
Schlaffrigkeitsstadien mit Vertexwellen
und zeitweilig reaktiver Alphas-
tätigkeit.
Langsame Bulbusbewegungen
Pulsfrequenz langsam

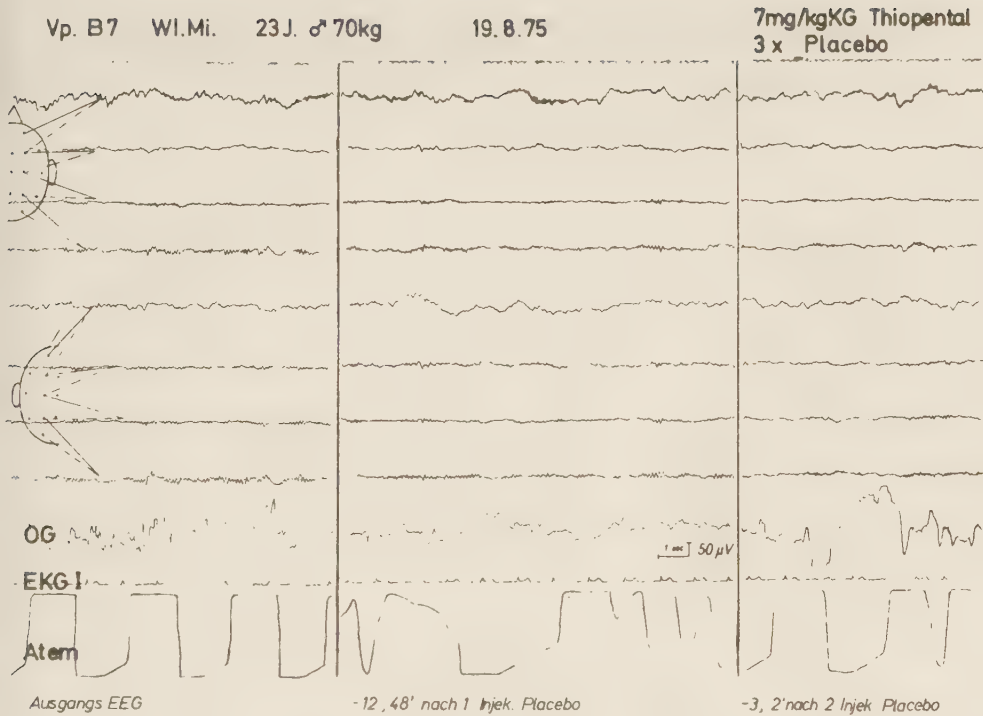


Abb. 2a) Ausgangsverhalten: EEG: spindelige Alphetätigkeit

Okulogramm(OG) rasche Augenbewegungen
des Wachzustands
EKG Sinusrhythmus
Atem regelmäßig

12 Minuten nach 1. Placeboinjektion: zeitweilig niedrigere Alphetätigkeit
RAB vermindert
Atem unregelmäßig

2 Minuten nach 2. Placeboinjektion: Verringerte Alphetätigkeit (A_2), spontane Vigilanzschwankungen
RAB verringert

Abb. 3a: Graphische Darstellung des Vigilosmnogramms, der langsamen und raschen Augenbewegungen, der Pulsfrequenz, der Atemfrequenz und des Blutdrucks der Versuchsperson 1

a: nach Placebo

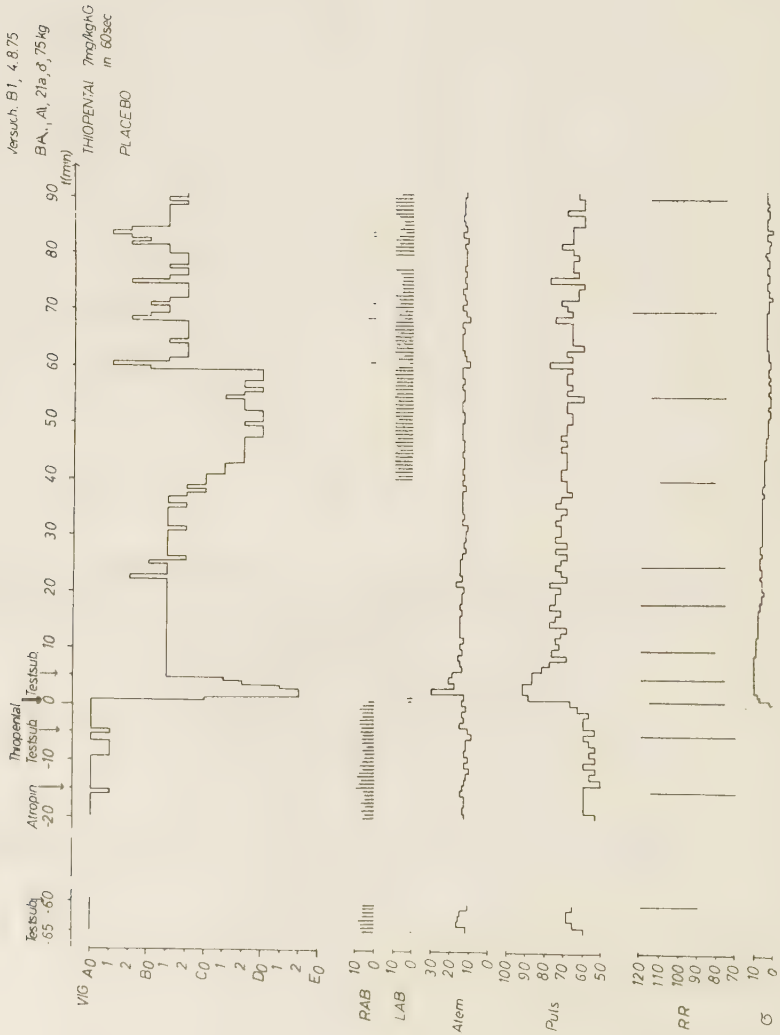


Abb. 3b: Graphische Darstellung des Vigilosomnogramms der langsamen und raschen Augenbewegungen, der Pulsfrequenz, der Atemfrequenz und des Blutdrucks der Versuchsperson 1

b: nach Piracetam

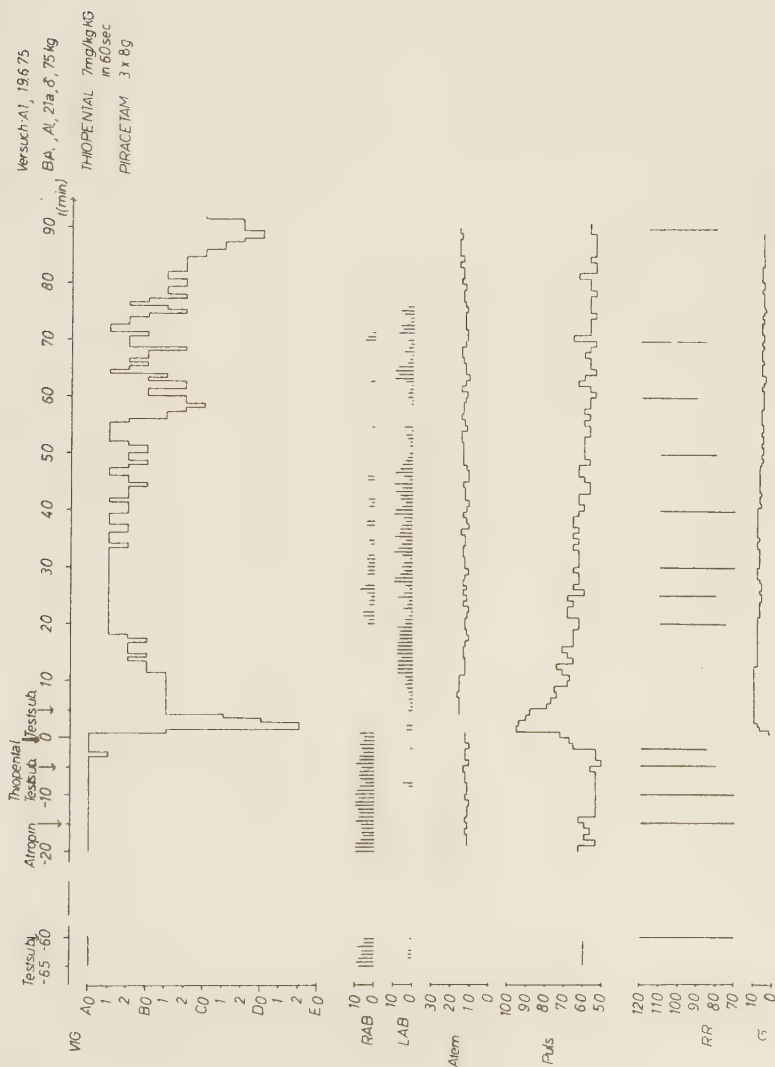
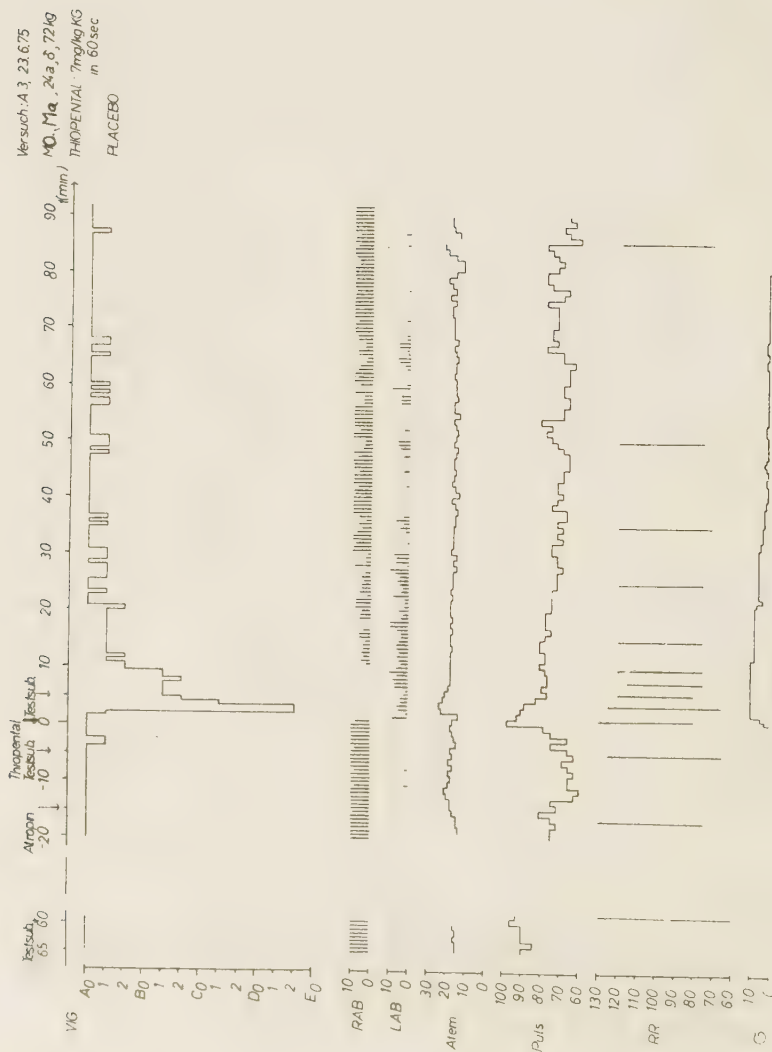


Abb. 4a: Graphische Darstellung des Vigilosomnogramms, der langsamen und raschen Augenbewegungen, der Pulsfrequenz, der Atemfrequenz und des Blutdrucks der Versuchsperson 3

a: nach Placebo



SCHLAF-TIEFEN NACH THIOPENTAL UND PIRACETAM

Mittelwerte und Standardabweichungen

Thiopental: Dosis 7mg/kg KG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60,-5u.+5

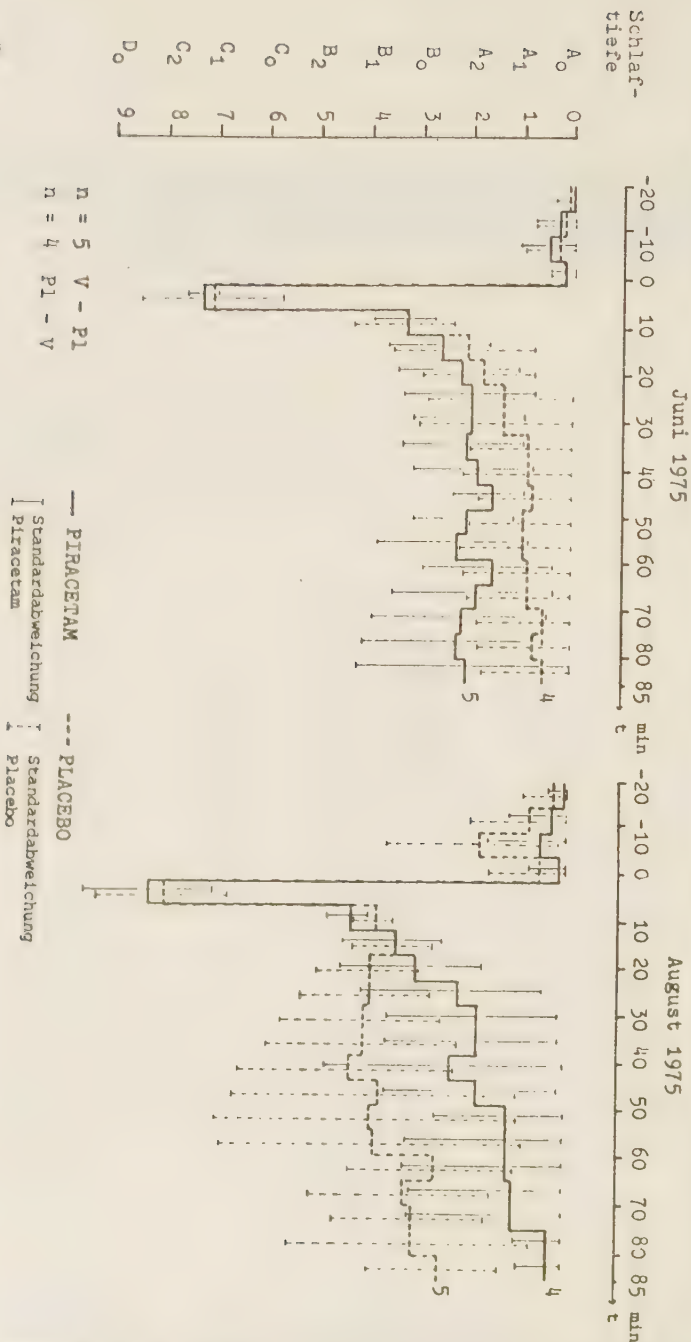


Abb. 5 : Graphische Darstellung des Mittelwertsomnogramms von 9 Versuchspersonen mit Standardabweichungen gesplittet

SCHLAF-TIEFEN NACH THIOPENTAL

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kg KG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5 u. +5

n = 9

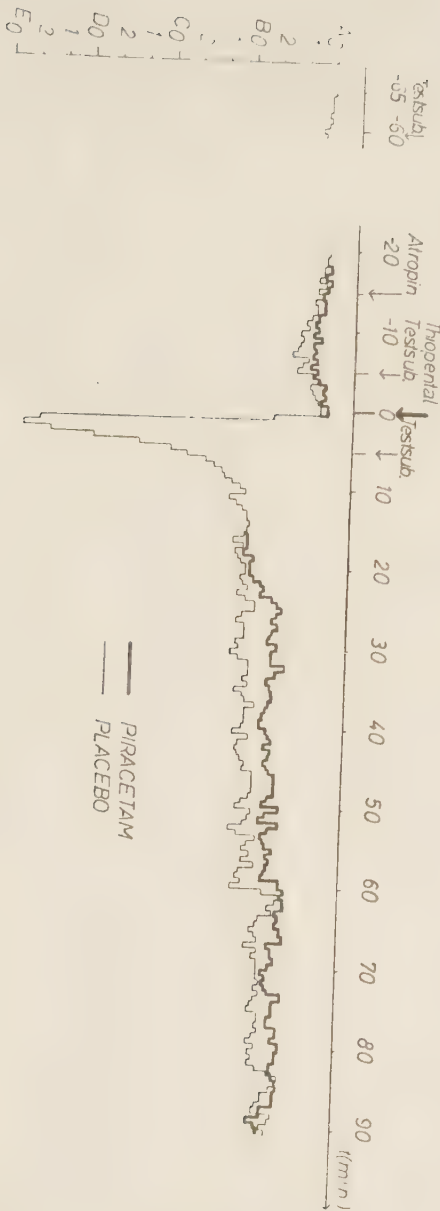


Abb. 6:

Graphische Darstellung der Mittelwertsomnogramme nach Medikamen- und Placebo im direkten Vergleich

SCHLAF-TIEFEN NACH THIO-PENTAL UND PLACEBO

Mittelwerte Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec

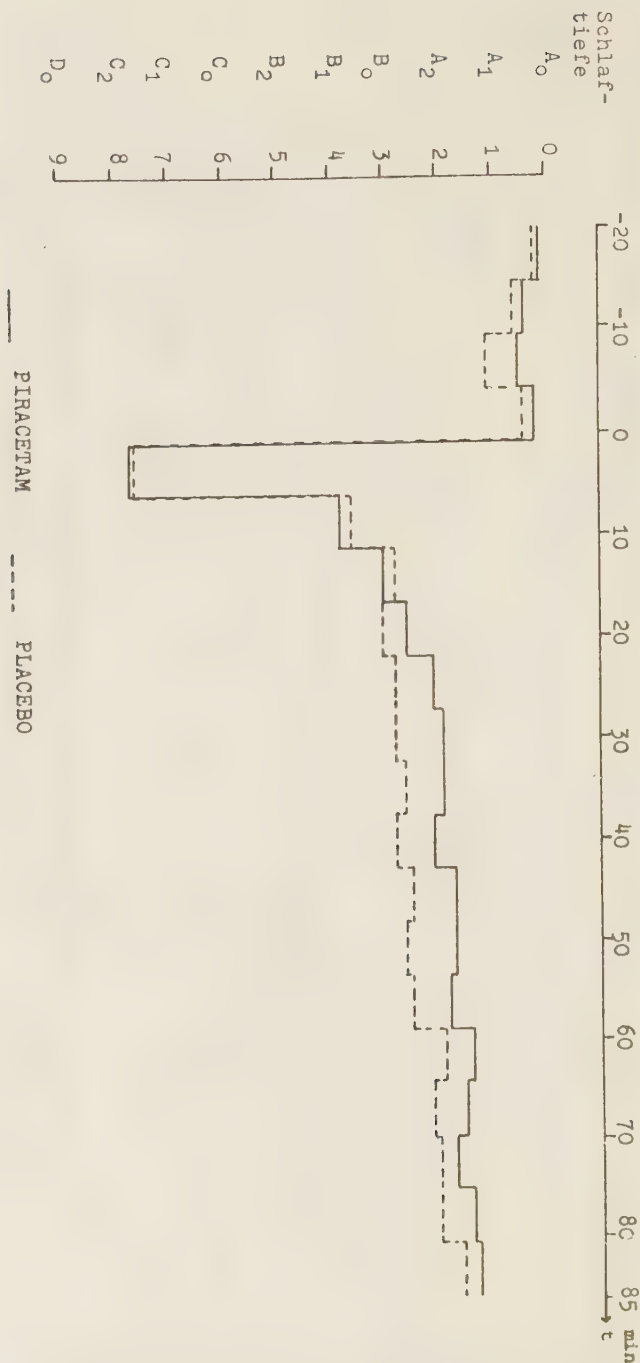


Abb. 6a): Graphische Darstellung des Mittelwertsomnogramms

SCHLAFTIEFEN NACH THIOPENTAL

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kg KG in 60sec;

Piracetam: Dosis 3x8g bei -60, -5u+5;

(n = 10)

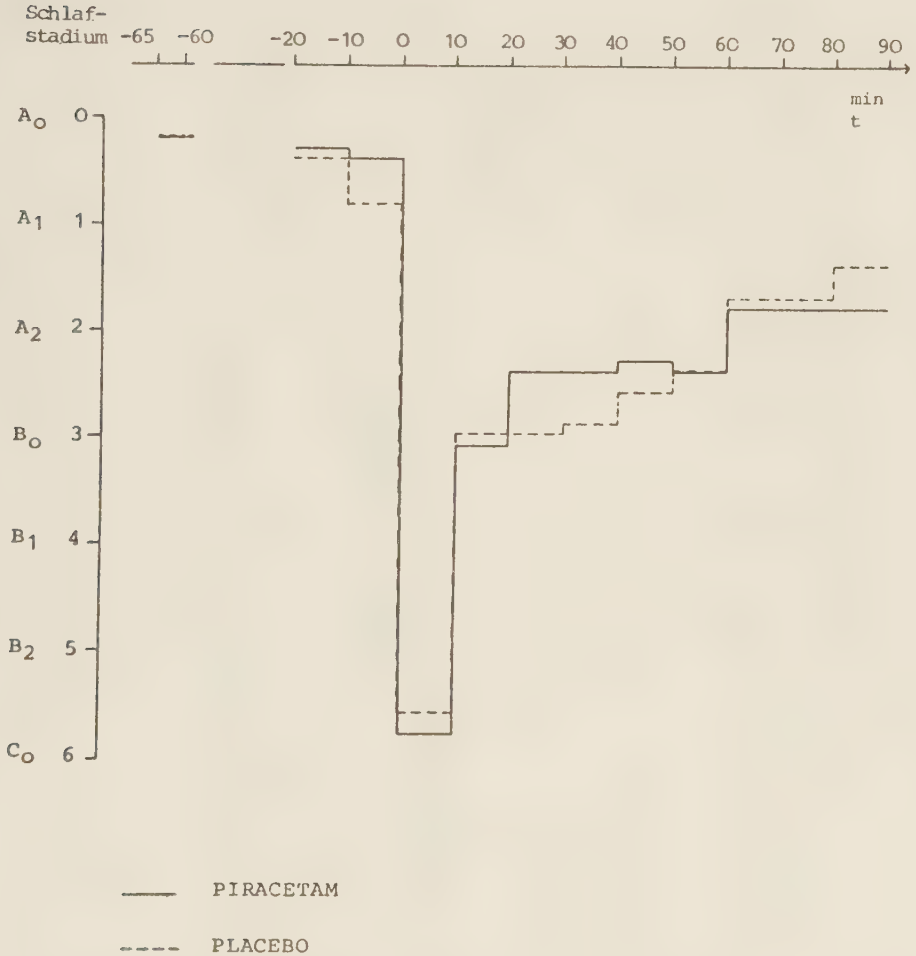


Abb. 7a: Graphische Darstellung der Mittelwertssomno-
gramme in Zeitintervallen von jeweils 10 Minuten
gemittelt und die Werte mit und ohne Medikament
gegeneinander aufgetragen

SCHLAFTIEFEN NACH THIOPENTAL

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec;

Piracetam: Dosis 3x8g bei -60, -5u+5;

(n = 9)

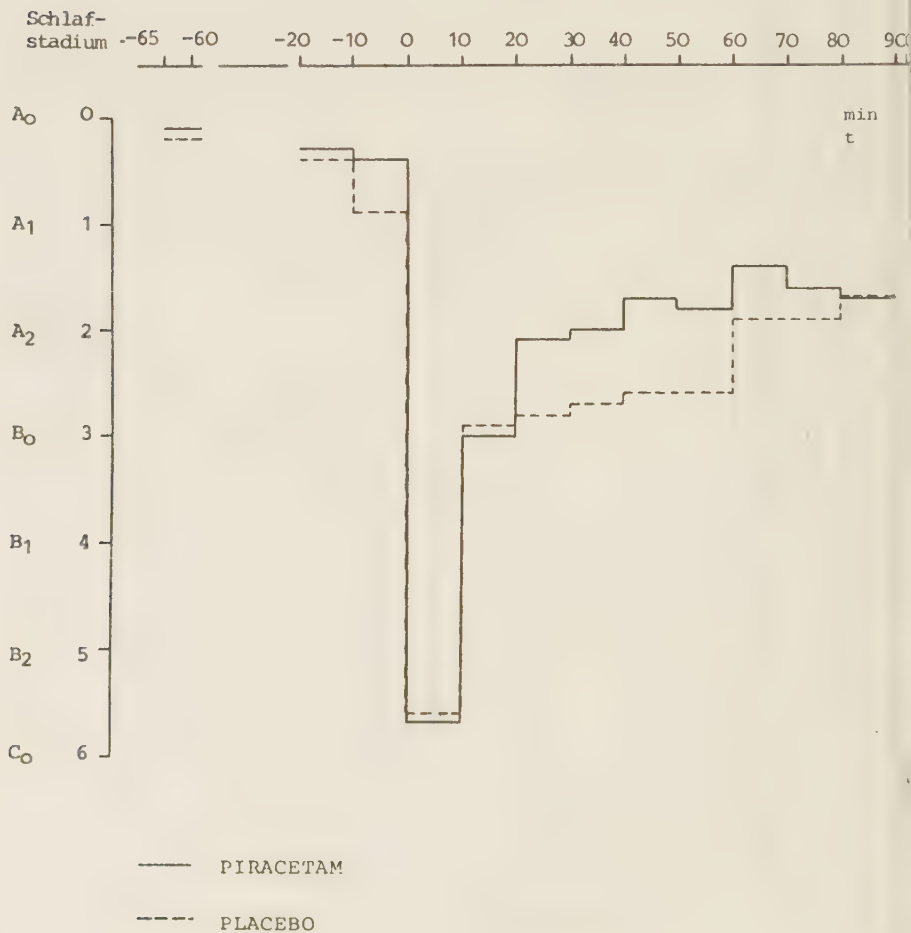


Abb. 7b: Graphische Darstellung der Mittelwertssomno-
gramme in Zeitintervallen von jeweils 10 Minuten
gemittelt und die Werte mit und ohne Medikament
gegeneinander aufgetragen

LANGSAME UND RASCHE AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam und Thiopental im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3 x 8g bei -60, -5 u. +5

n=9;

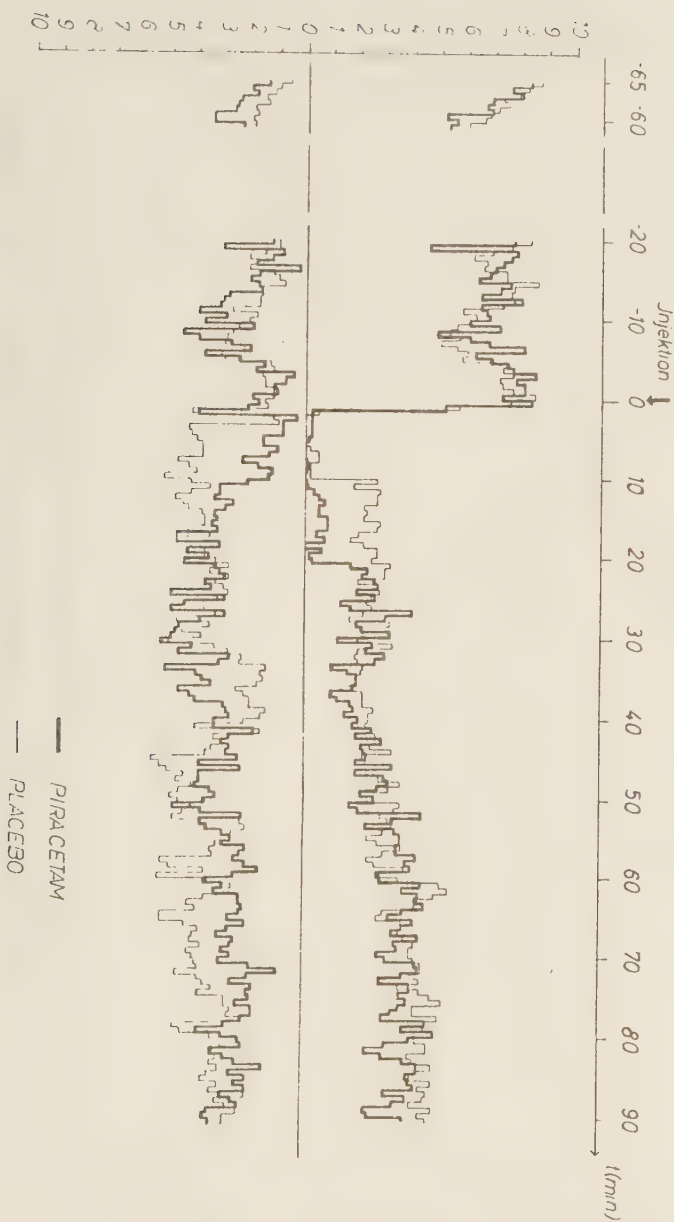


Abb. 8: Graphische Darstellung der Mittelwerte der langsamen und raschen Augenbewegungen nach Piracetam und Placebo im Vergleich

RASCHE AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam und Thiopental im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kg KG in 60sec; Piracetam: Dosis 3 x 8g bei -60, -5 u. +5

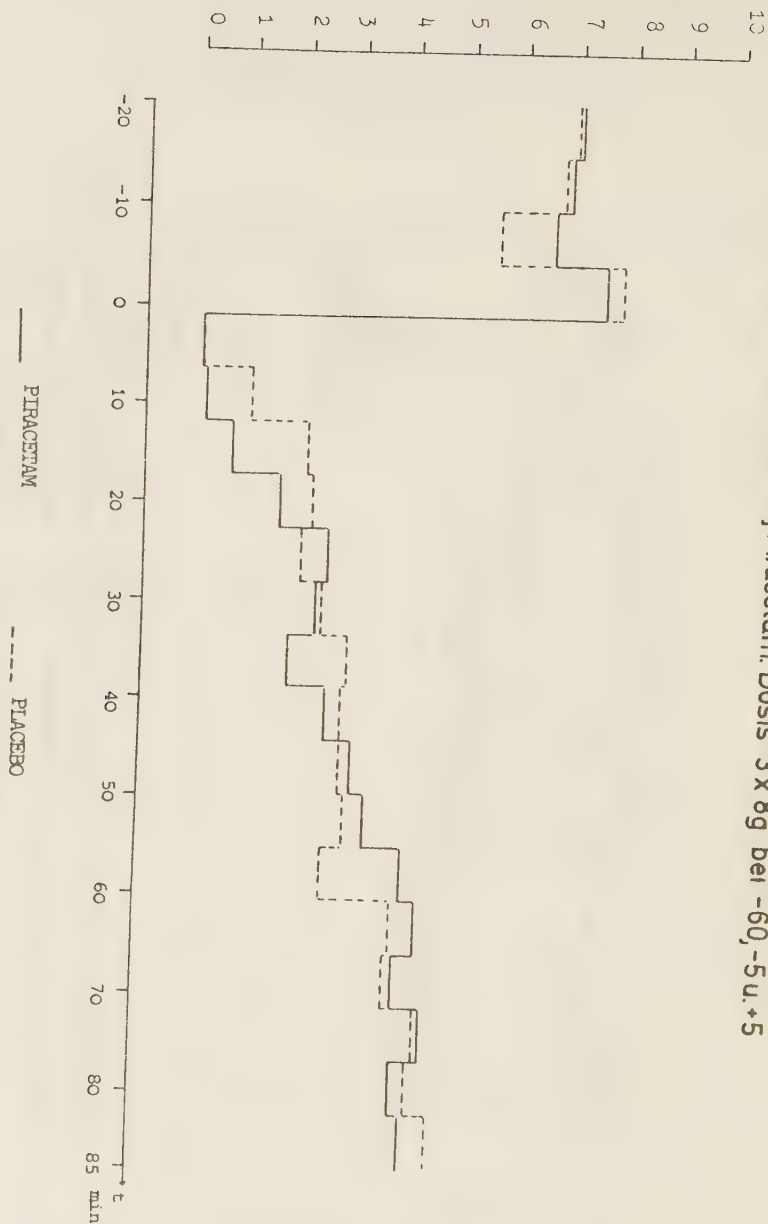


Abb. 9a₁: Graphische Darstellung der raschen Augenbewegungen
Vergleich der Werte mit und ohne Medikament

RASCHE AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
 Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5 u +5

n = 10

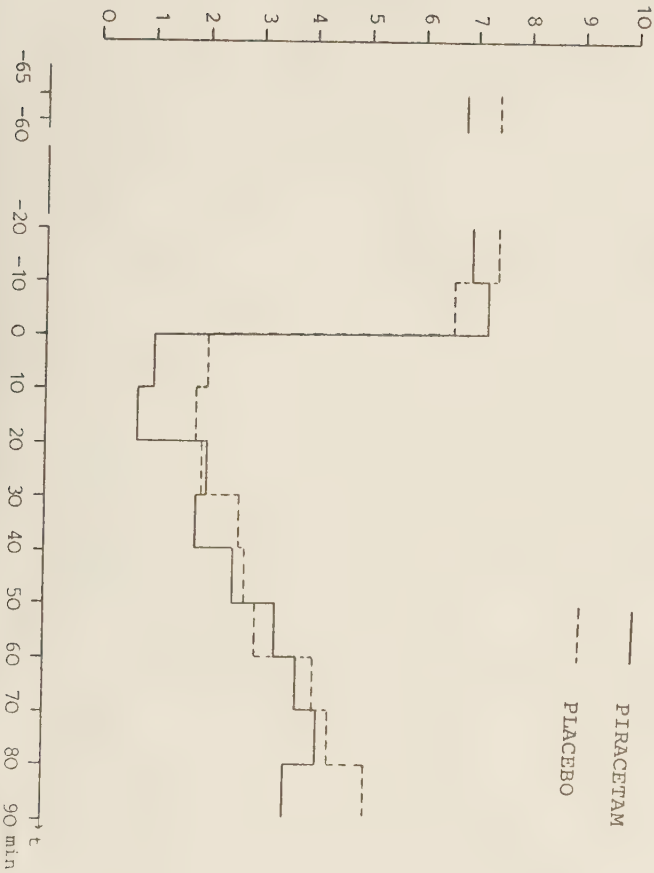


Abb. 9a₂: Graphische Darstellung der raschen Augenbewegungen
 Vergleich der Werte mit und ohne Medikament

RASCHE AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
 Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x8g bei -60, -5 u. +5

n = 9

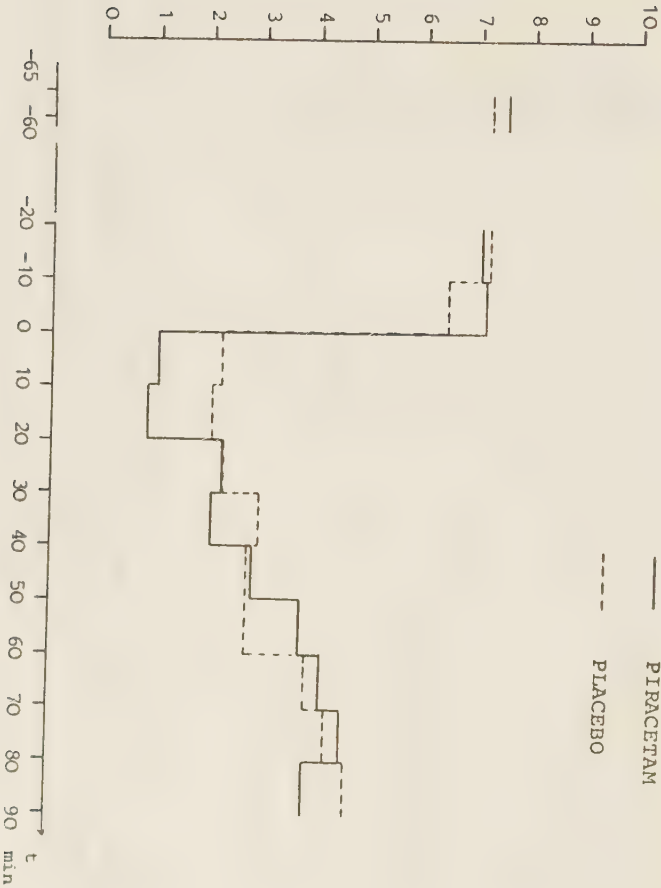


Abb. 9a₃: Graphische Darstellung der raschen Augenbewegungen
 Vergleich der Werte mit und ohne Medikament

LANGSAME AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam und Thiopental im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kg KG in 60sec; Piracetam: Dosis 3 x 8g bei -60, -5 u. +5

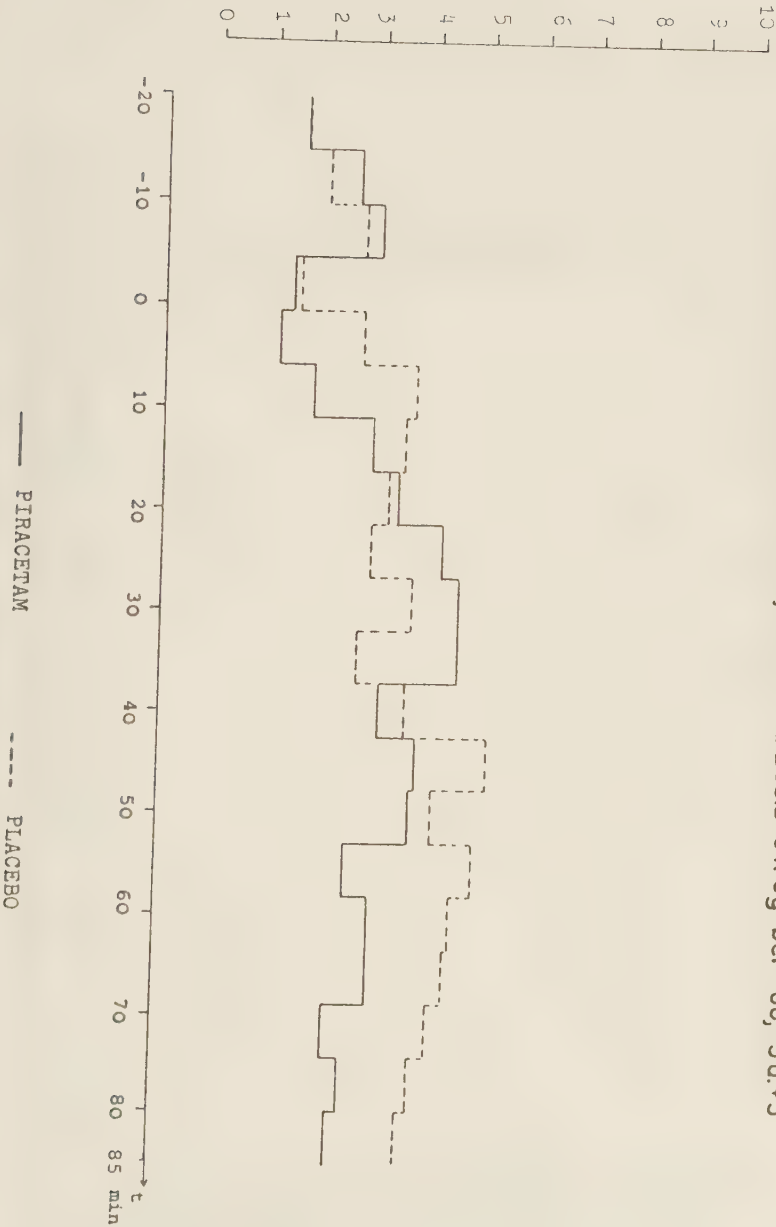


Abb. 9b,1: Graphische Darstellung der langsamen Augenbewegungen
Vergleich der Werte mit und ohne Medikament

LANGSAME AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5 u. +5

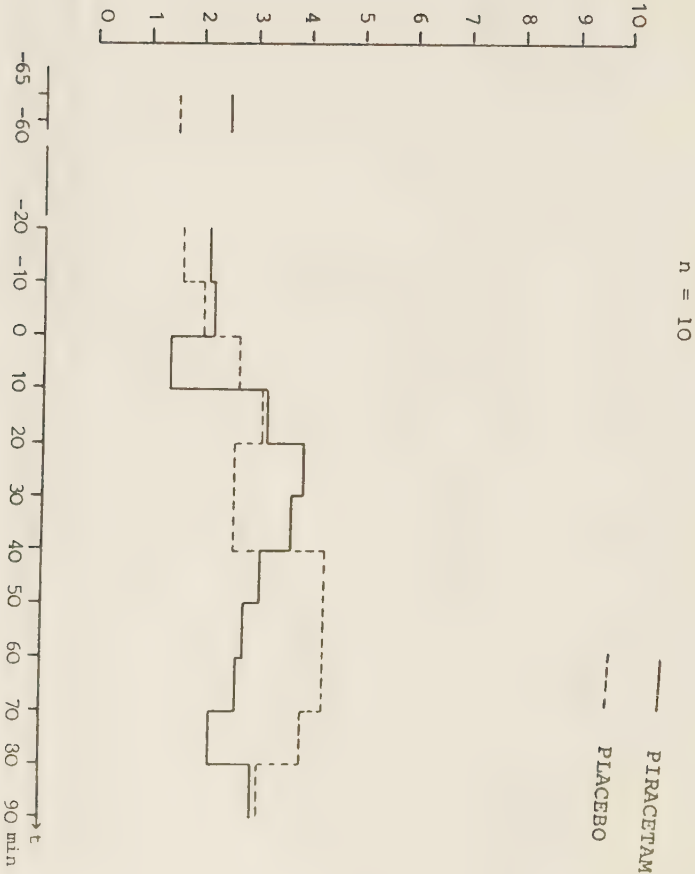


Abb. 9b²: Graphische Darstellung der langsamen Augenbewegungen
Vergleich der Werte mit und ohne Medikament

LANGSAM E AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
 Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5 u +5

n = 9

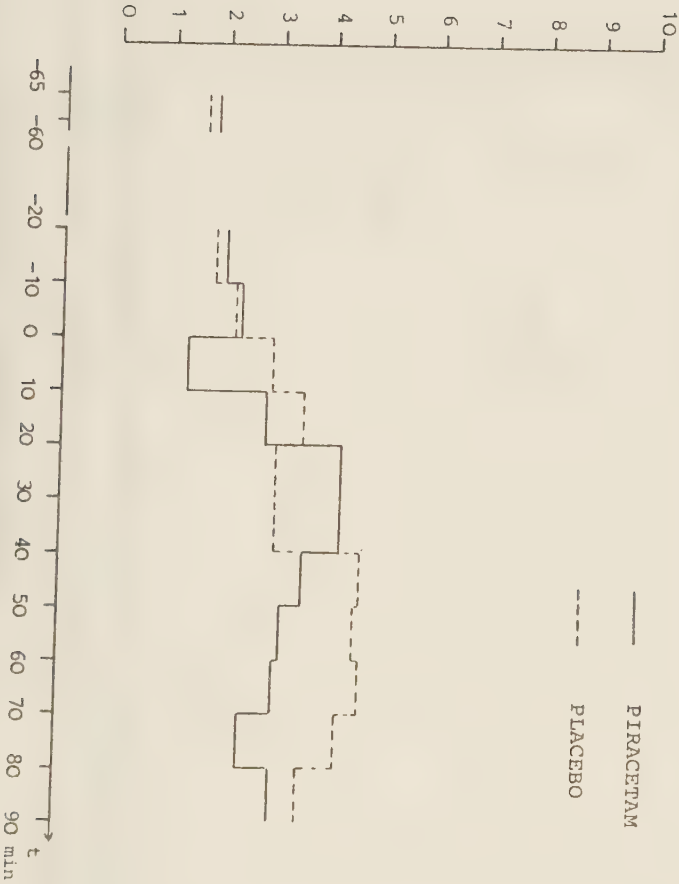


Abb. 9h3: Graphische Darstellung der langsamen Augenbewegungen
 Vergleich der Werte mit und ohne Medikament

HÄUFIGKEIT VON α -SPINDELN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam und Thiopental im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3 x 8g bei -60,-5u.5

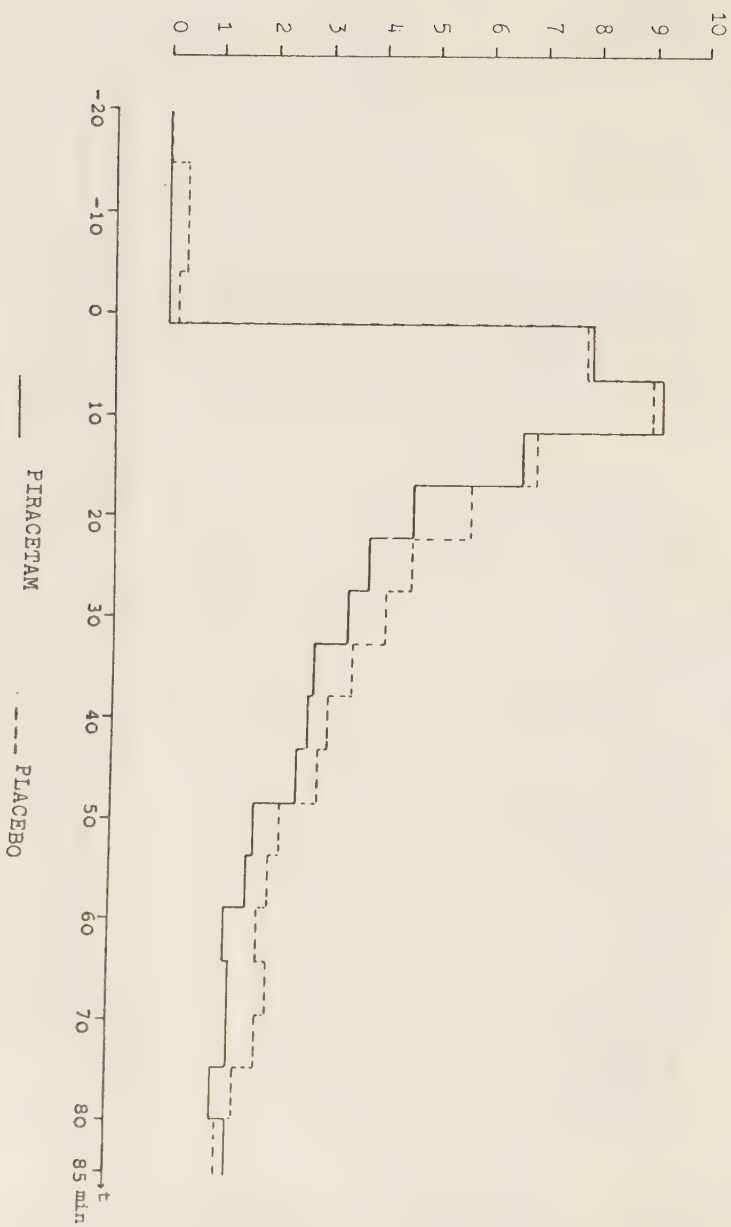


Abb. 9c₁: Graphische Darstellung der α -Spindeln
Vergleich der Werte mit und ohne Medikament

α -SPINDELN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
 Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5 u +5
 n = 9

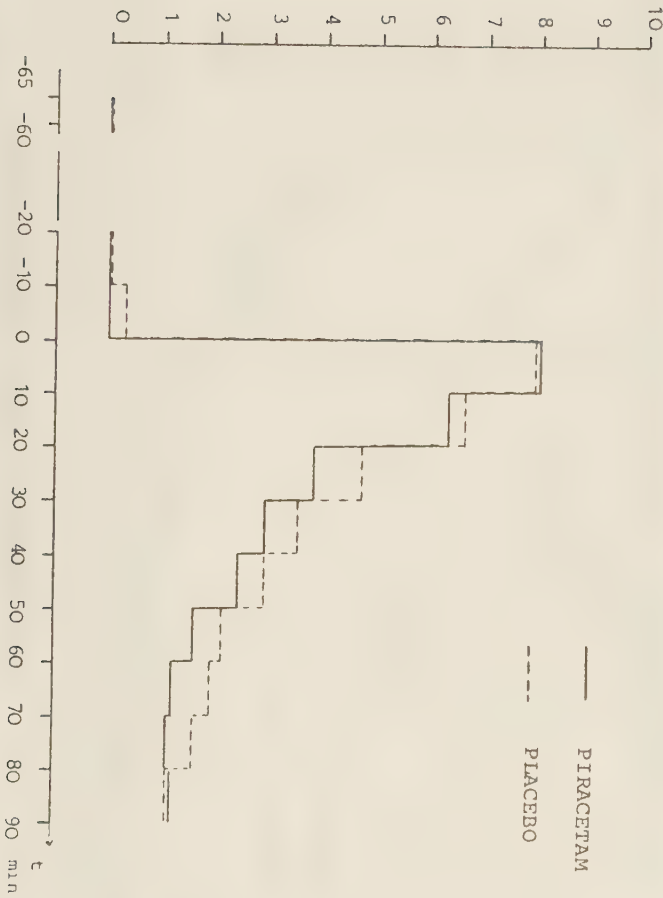


Abb. 9c2: Graphische Darstellung der α -Spindeln
 Vergleich der Werte mit und ohne Medikament

HÄUFIGKEIT VON α -SPINDELN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
 Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5 u +5

$n = 10$

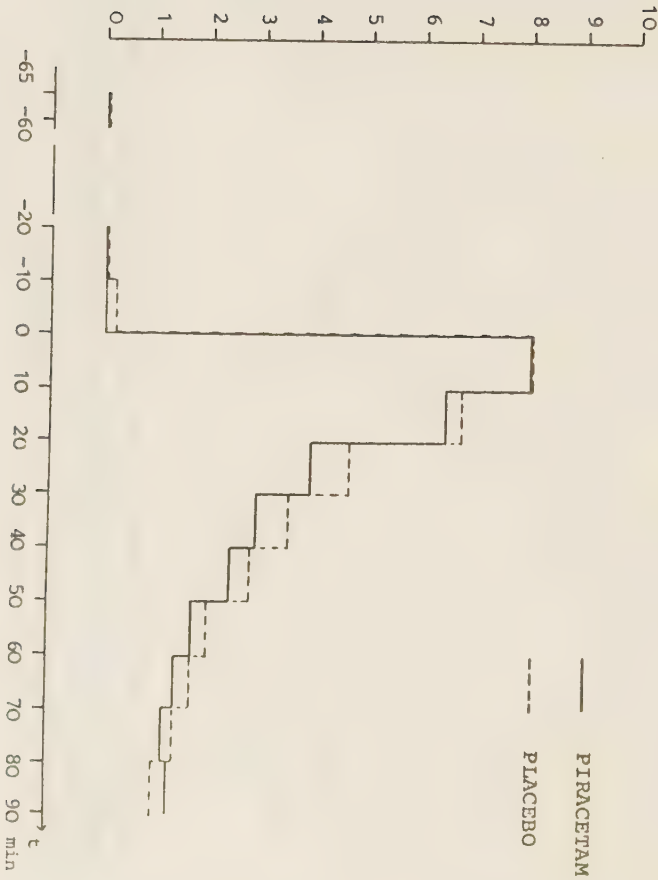


Abb. 9c3: Graphische Darstellung der α -Spindeln
 Vergleich der Werte mit und ohne Medikament

HÄUFIGKEIT VON σ -SPINDELN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam und Thiopental im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3 x 8g bei -60,-5u.5

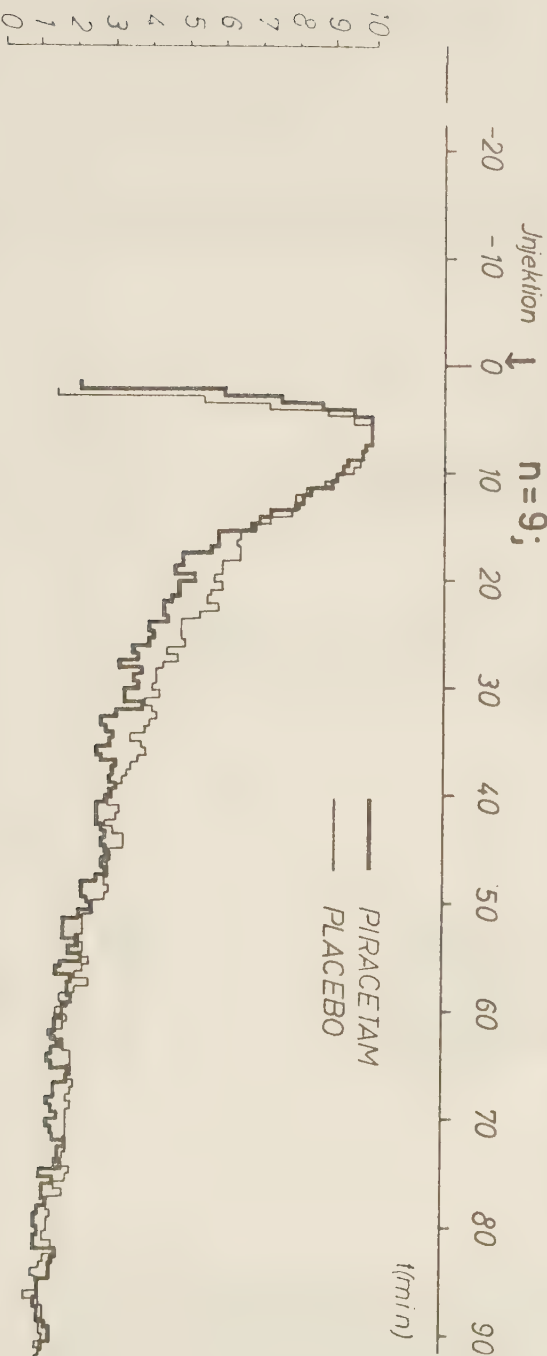


Abb. 10: Überhöhte graphische Darstellung der Mittelwerte der σ -Aktivität nach Placebo und Piracetam im Vergleich

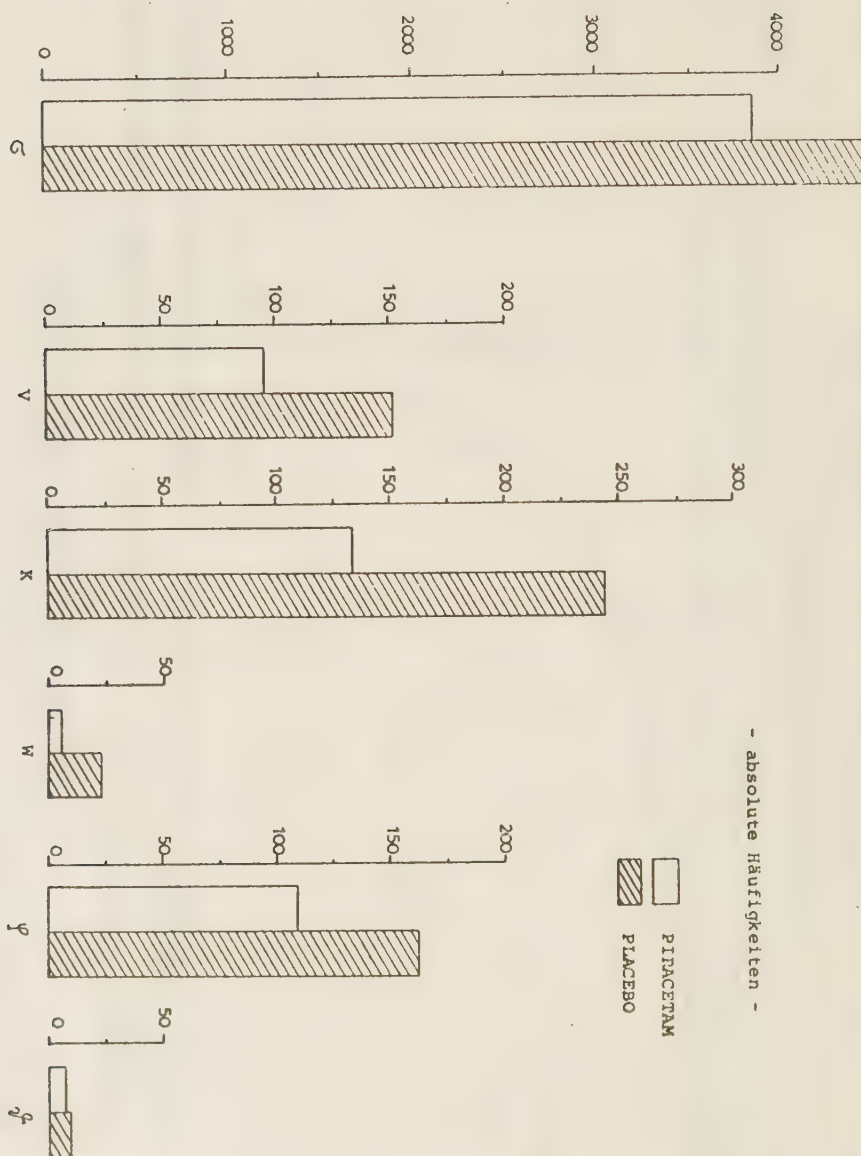


Abb. 11: Graphische Darstellung der Häufigkeit der besonderen Graphoelemente (Werte Tabelle 4)
 Schraffierter Teil der Säulen: Menge der aufgetretenen Graphoelemente im Zeitraum von der 20. Minute bis zum Ende der Ableitung
 Ganze Säule: Graphoelemente während der gesamten Ableitungszeit



Abb. 12a):
Vigilösomnogramme und Puls-
frequenzen einer Einzel-
Person mit und ohne Medikament
graphisch dargestellt
Reguläres Pulsverhalten
bei regulärer Vigilanz

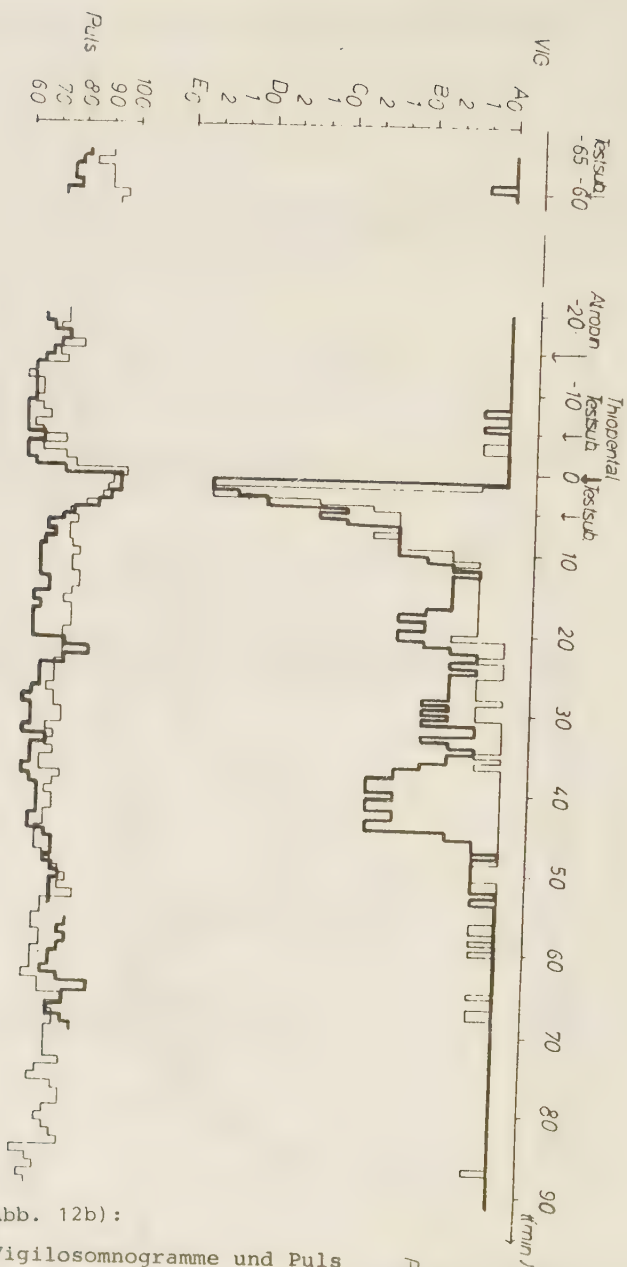


Abb. 12b):

Vigilosomnogramme und Puls
frequenzen einer Einzel-
Person mit und ohne Medikament
graphisch dargestellt

Fast reguläres Pulsverhalten
bei irregulärer Vigilanz

MO, Ma, 24.8.72
THIOPENTAL 7mg/kg
in 50 sec
PLACEBO
PIRACETAM

PULSFREQUENZEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x8g bei -60, -5 u. +5

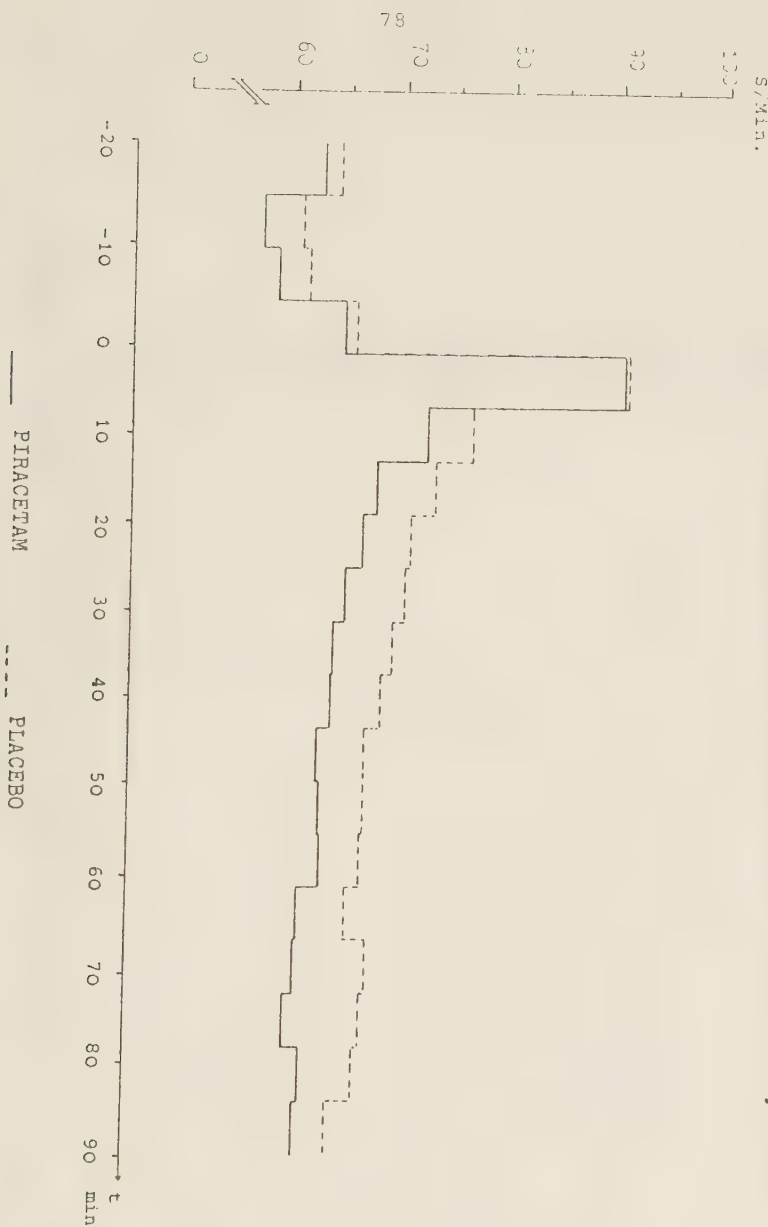


Abb. 13a,1:

Graphische Darstellung der Mittelwerte von Pulsfrequenzen, Werte mit und ohne Medikament im Vergleich

PULSFREQUENZEN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec;
Piracetam: Dosis 3x8g bei -60,-5 u +5

n = 10

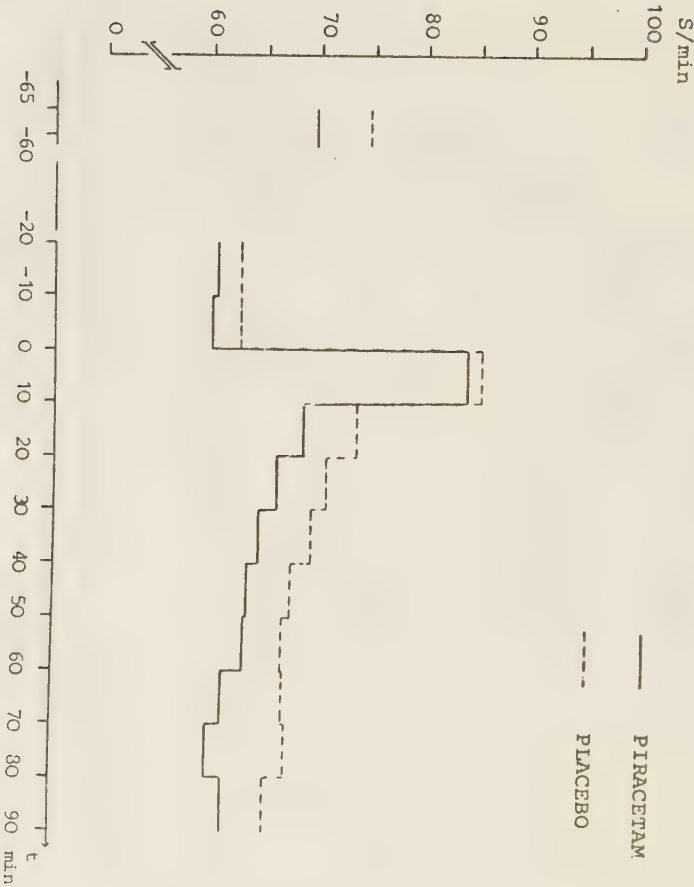


Abb. 13a,2:

Graphische Darstellung der Mittelwerte von Pulsfrequenzen, Werte mit und ohne Medikament im Vergleich

PULSFREQUENZEN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec;

Piracetam: Dosis 3x8g bei -60,-5 u.+5

n = 9

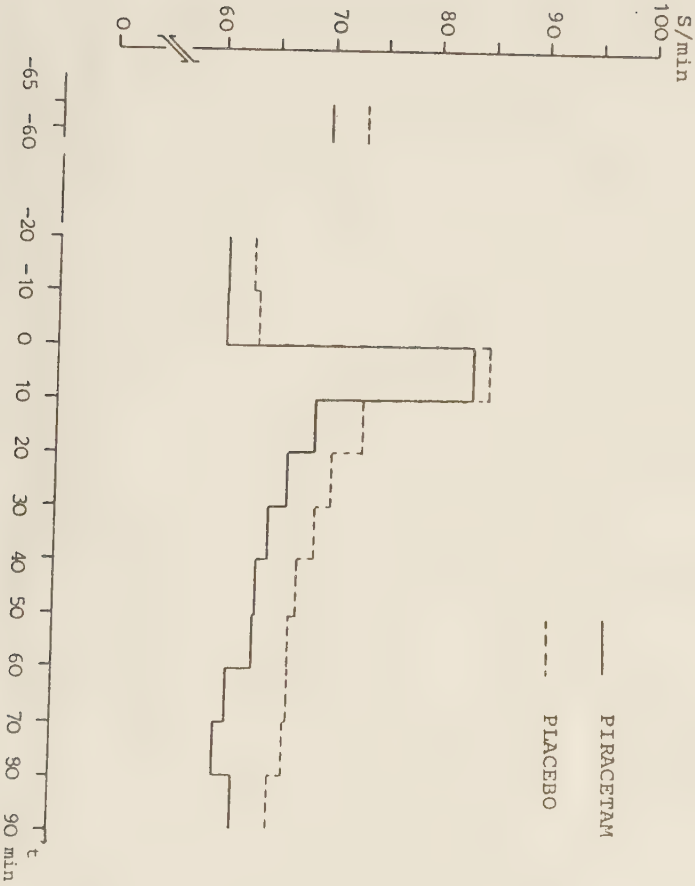


Abb. 13a, 3:

Graphische Darstellung der Mittelwerte von Pulsfrequenzen,
Werte mit und ohne Medikament im Vergleich

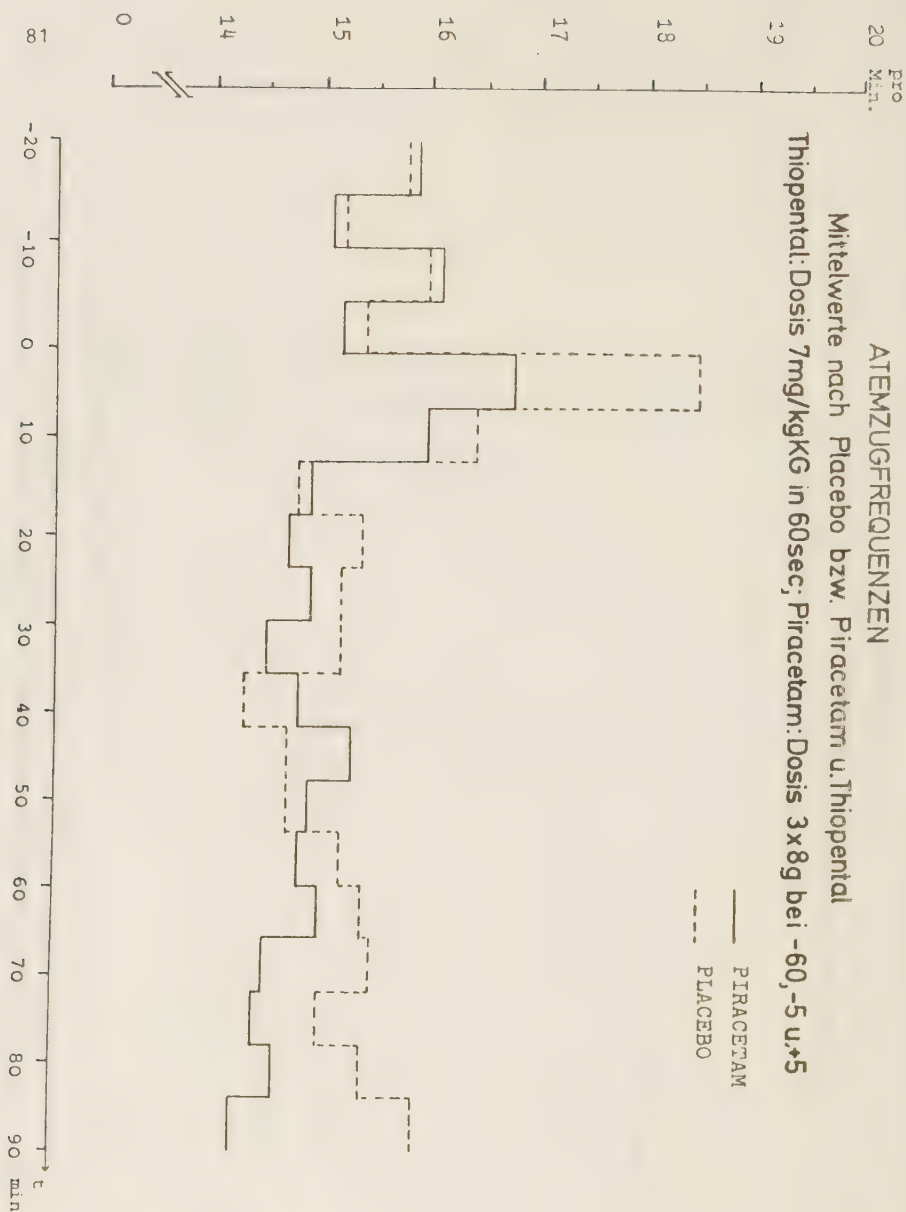


Abb. 13b, 1 :

Graphische Darstellung der Mittelwerte von Atemfrequenzen,
Werte mit und ohne Medikament im Vergleich

ATEMZUGFREQUENZEN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
 Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5u; 5
 pro Min. $n = 10$



Abb. 13b, 2 :

Graphische Darstellung der Mittelwerte von Atemfrequenzen
 Werte mit und ohne Medikament im Vergleich

ATEMZUGFREQUENZEN

Mittelwerte in Dekaden nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
 Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60,-5u+5
 n = 9

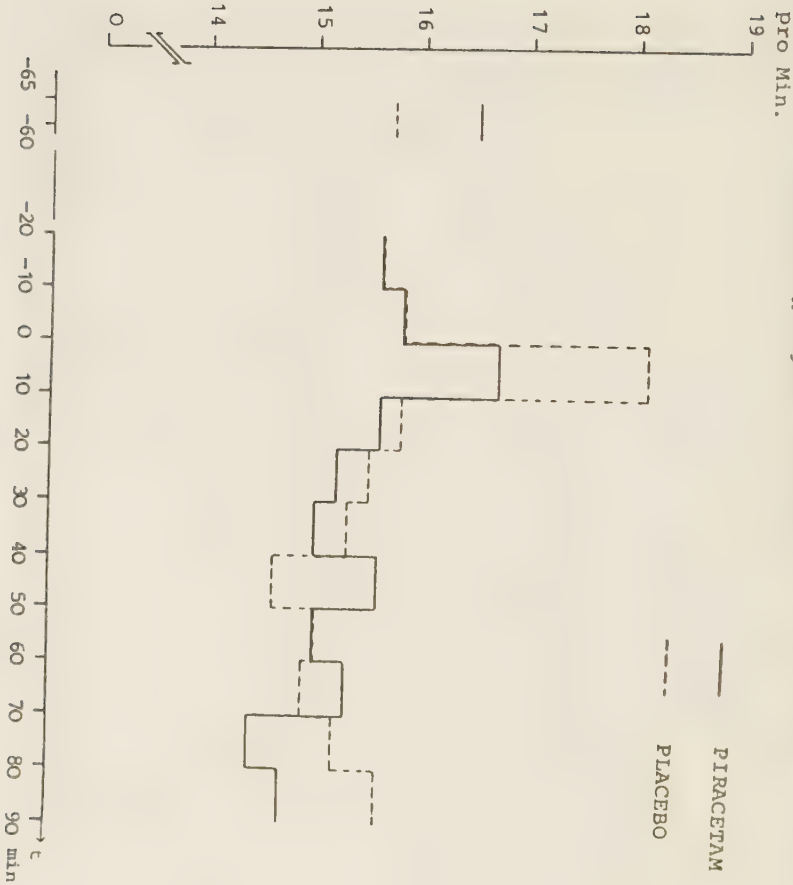


Abb. 13b, 3 :

Graphische Darstellung der Mittelwerte von Atemfrequenzen
 Werte mit und ohne Medikament im Vergleich

Abbildung 14

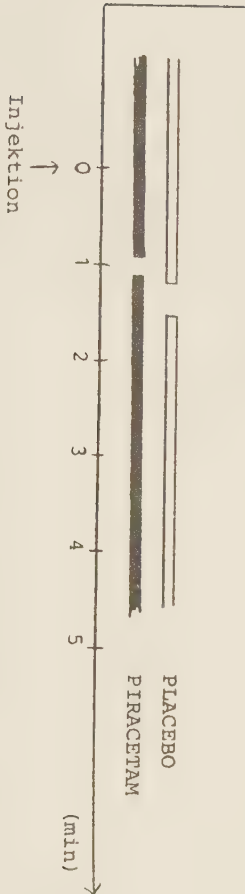
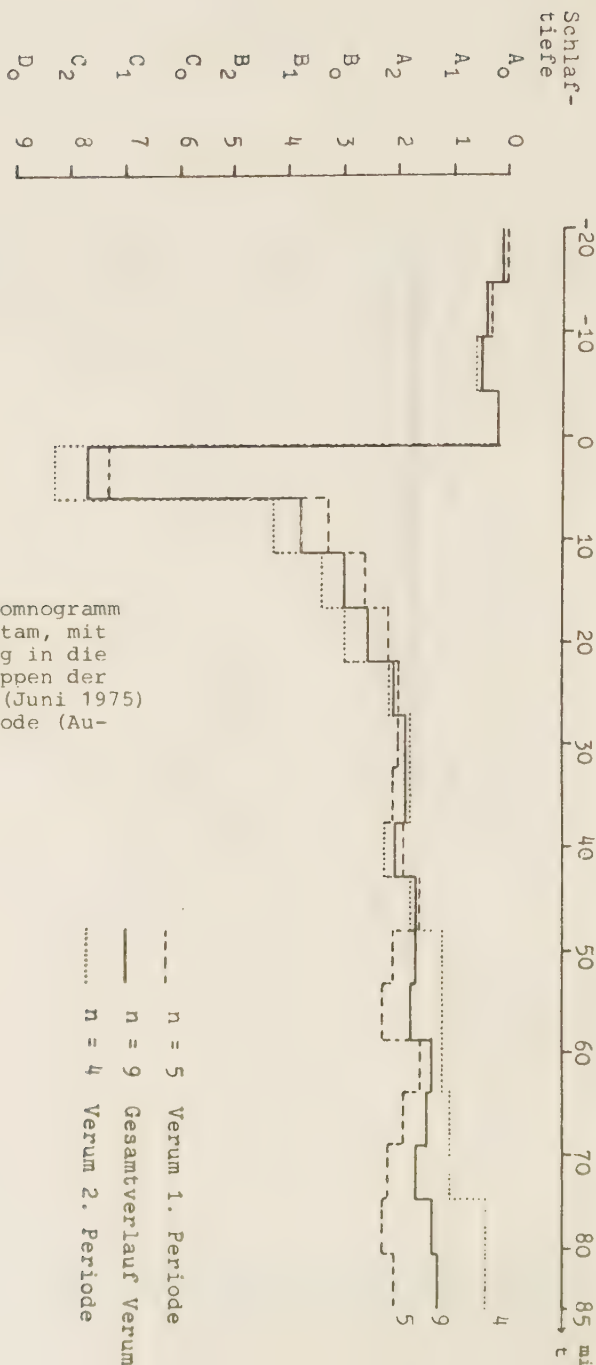


Abb. 14: Mittelwerte von Beginn, Ende und Dauer der Apnoeephase Piracetam im Vergleich zu Placebo

SCHLAFTEEFEN NACH THIOFENITAL

V E R U M

Mittelwertskurve (gesamt) und
ihre "Sequenzbestandteile"



SCHLAFTEEFEN NACH THIOPENTAL

P L A C E B O

Mittelwertskurve (gesamt) und
ihre "Sequenzbestandteile"



Abb. 16:

Mittelwertsomnogramm
nach Placebo mit Auf-
splittung in die Ver-
suchsgruppen der 1.
Periode (Juni 1975)
und 2. Periode (Au-
gust 1975)

SCHLAF-TIEFEN NACH THIOPENTAL

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kg; in 60 sec; Piracetam: Dosis 3x8g bei -60, -5 u. +5

(gesplittet) 12



Abb. 17:

Mittelwertsomnogramme
nach Piracetam und
Placebo in die beiden
Zeitgruppen aufgeteilt
(12 gebildete Mittel-
werte pro Versuchsdauer)

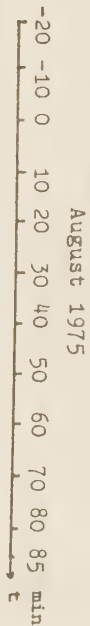
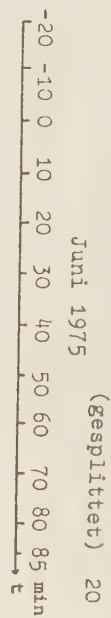
SCHLAF-TIEFEN NACH THIOPENTAL

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam im Vergleich

Thiopental-Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam-Dosis 3x8g bei -50, -5 u. +5

Schlaf-
tiefe

A_0 0
 A_1 1
 A_2 2
 B_0 3
 B_1 4
 B_2 5
 C_0 6
 C_1 7
 C_2 8
 D_0 9



$n = 5$ V - P1
 $n = 4$ P1 - V

— PIRACETAM

--- PLACEBO

Abb. 18:

Mittelwertsomnogramme
 nach Piracetam und
 Placebo in die beiden
 Zeitgruppen aufgeteilt
 (20 gebildete Mittelwerte
 pro Versuchsdauer)

RASCHE AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5u+5

(gesplittet)

12

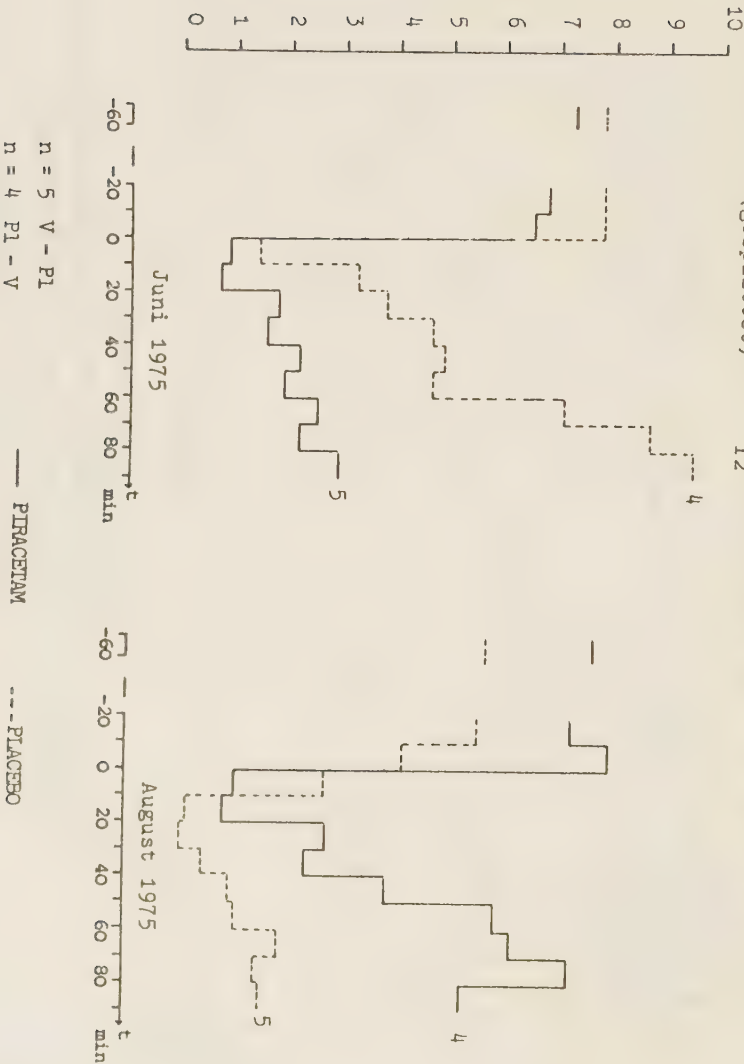


Abb. 19:

Mittelwerte der raschen Augenbewegungen nach Medikament und Placebo, in die Zeitabschnitte aufgeteilt (12 Mittelwerte pro Versuch)

RASCHE AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
 Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5u:5
 (gesplittet) 20

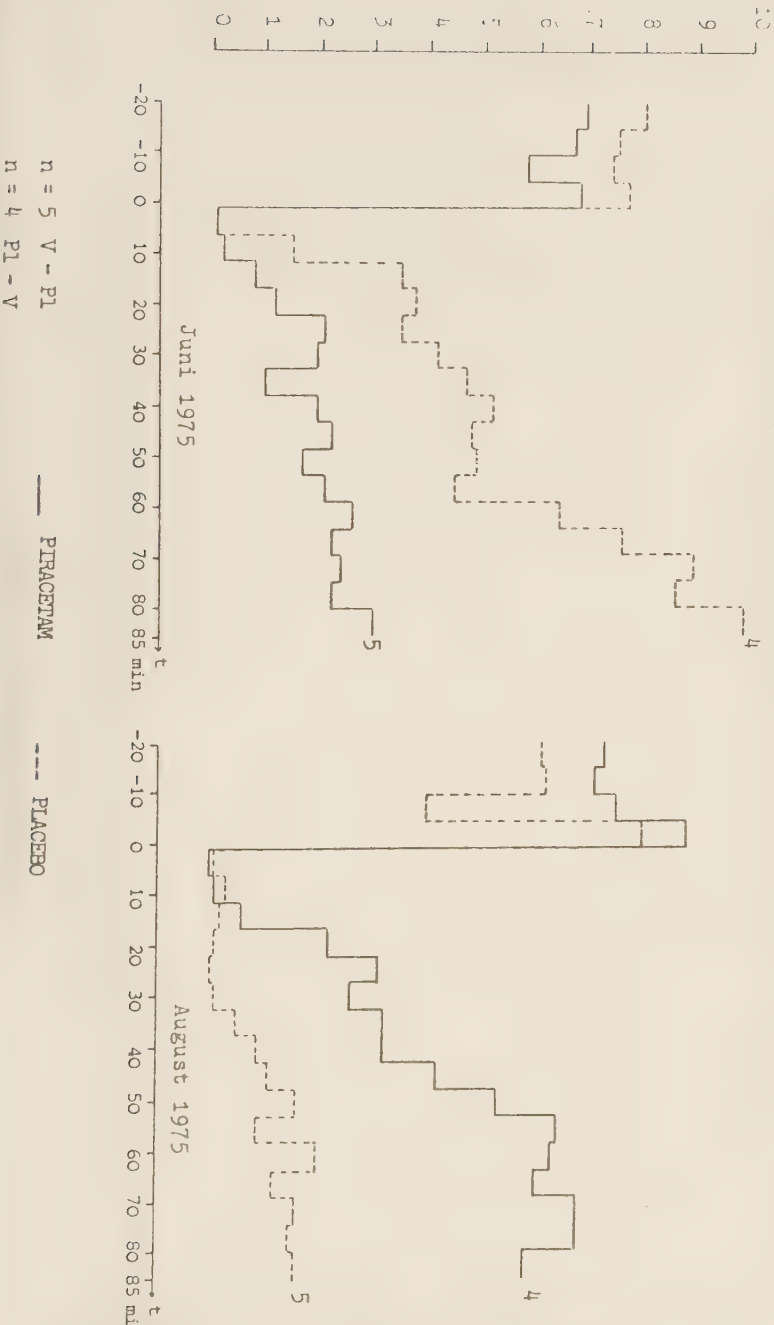


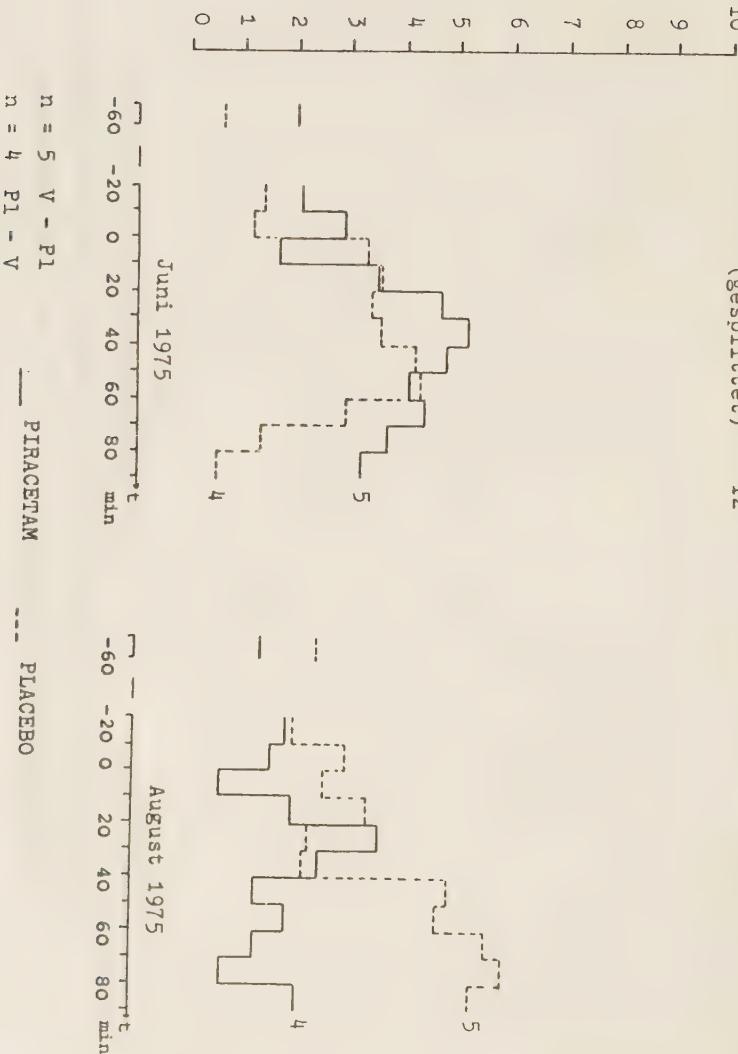
Abb. 20:
 Mittelwerte der raschen Augenbewegungen nach Medikament und Placebo, in die Zeitabschnitte aufgeteilt (20 Mittelwerte pro Versuch)

LANGSAME AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x8g bei -60,-5 u.+5

(gesplittet) 12



LANGSAME AUGENBEWEGUNGEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x8g bei -60,-5 u.+5

(gesplittet) 20

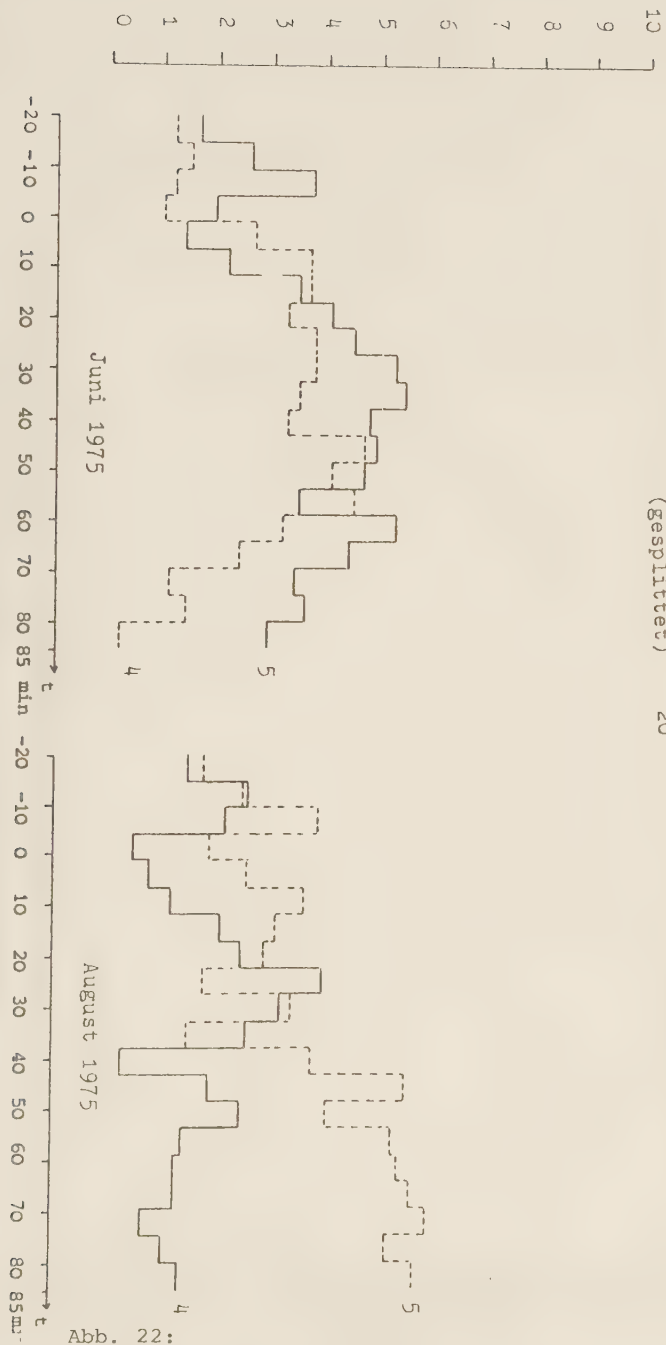


Abb. 22: Mittelwerte der langsamen Augenbewegungen nach Medikament und Placebo, in die Zeitabschnitte aufgeteilt (20 Mittelwerte pro Versuch)

HÄUFIGKEIT VON σ -SPINDELN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x8g bei -60,-5 u.+5

(gesplittet)

12

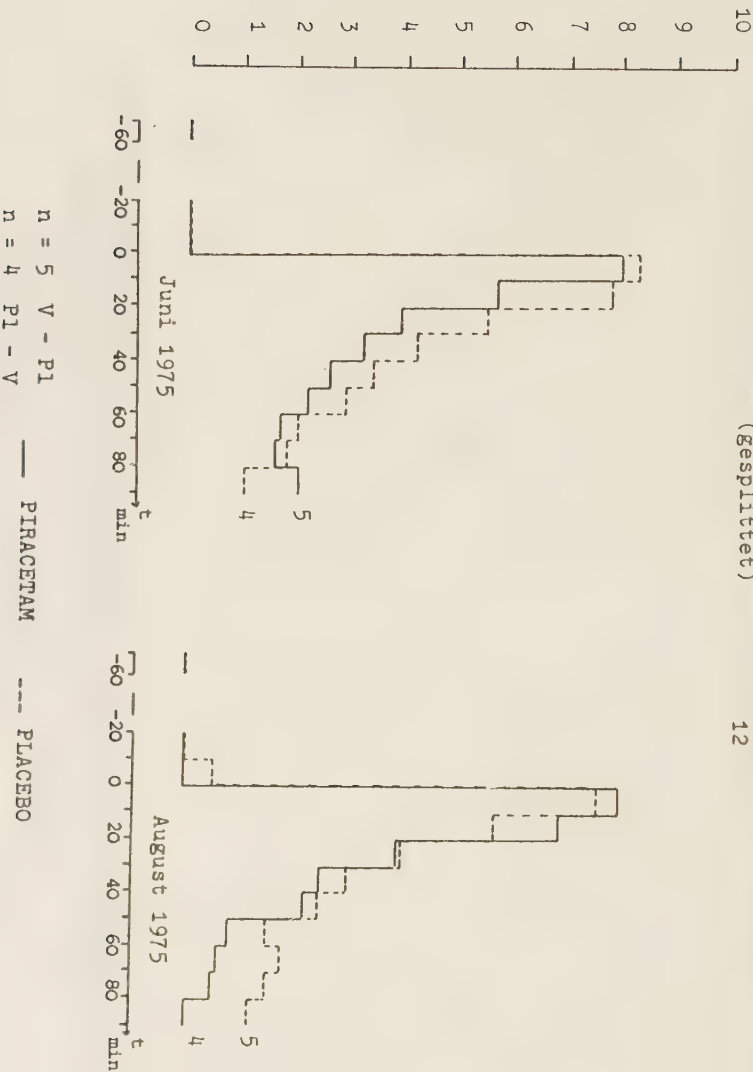


Abb. 23:

Häufigkeit der Sigma-Spindeln nach Piracetam und Placebo nach Zeitabschnitten getrennt (12 Mittelwerte pro Versuch)

HÄUFIGKEIT VON σ -SPINDELN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kg KG in 60 sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5 u. +5 (gesplittet) 20

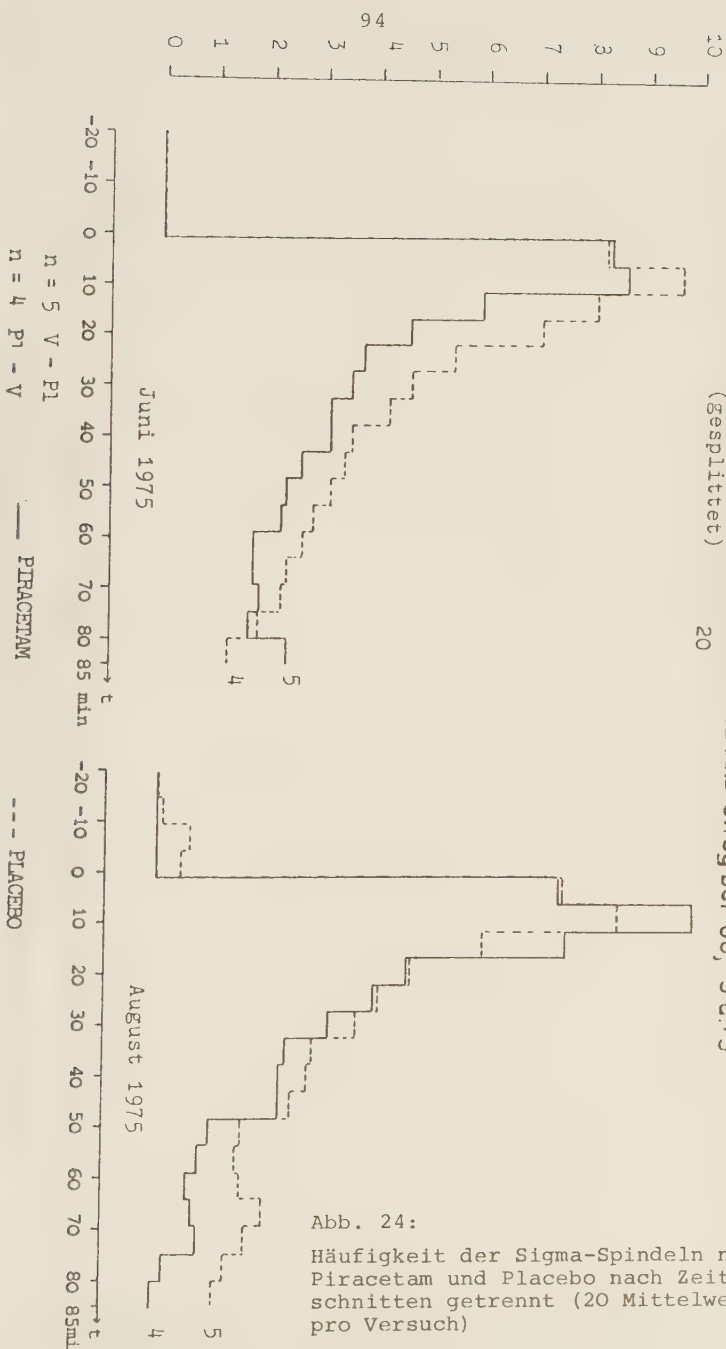


Abb. 24:

Häufigkeit der Sigma-Spindeln nach Piracetam und Placebo nach Zeitabschnitten getrennt (20 Mittelwerte pro Versuch)

PULSFREQUENZEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental im Vergleich
 Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5 u +5
 (gesplittet) 12

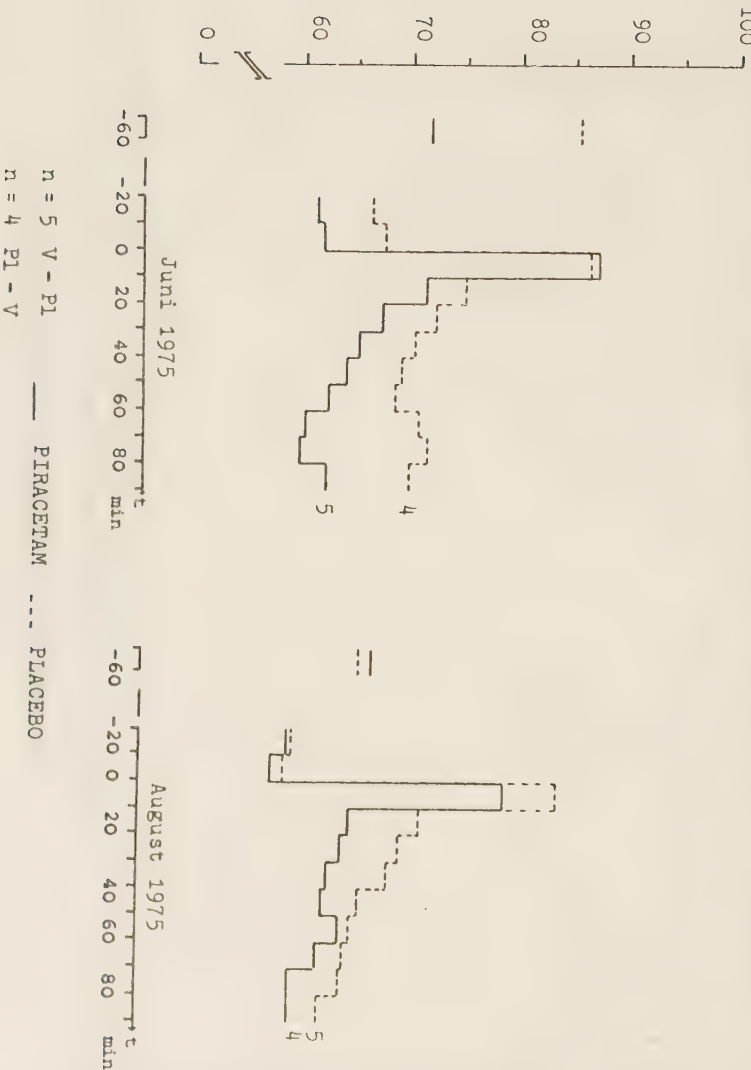


Abb. 25:

Mittelwerte der Herzfrequenzen nach Verum und Placebo nach Zeitabschnitten getrennt (12 Mittelwerte pro Versuch)

PULSFREQUENZEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam u. Thiopental

Thiopental: Dosis 7mg/kgKG in 60sec;

Piracetam: Dosis 3x8g bei -60,-5 u.+5

(Gesplittet) 20

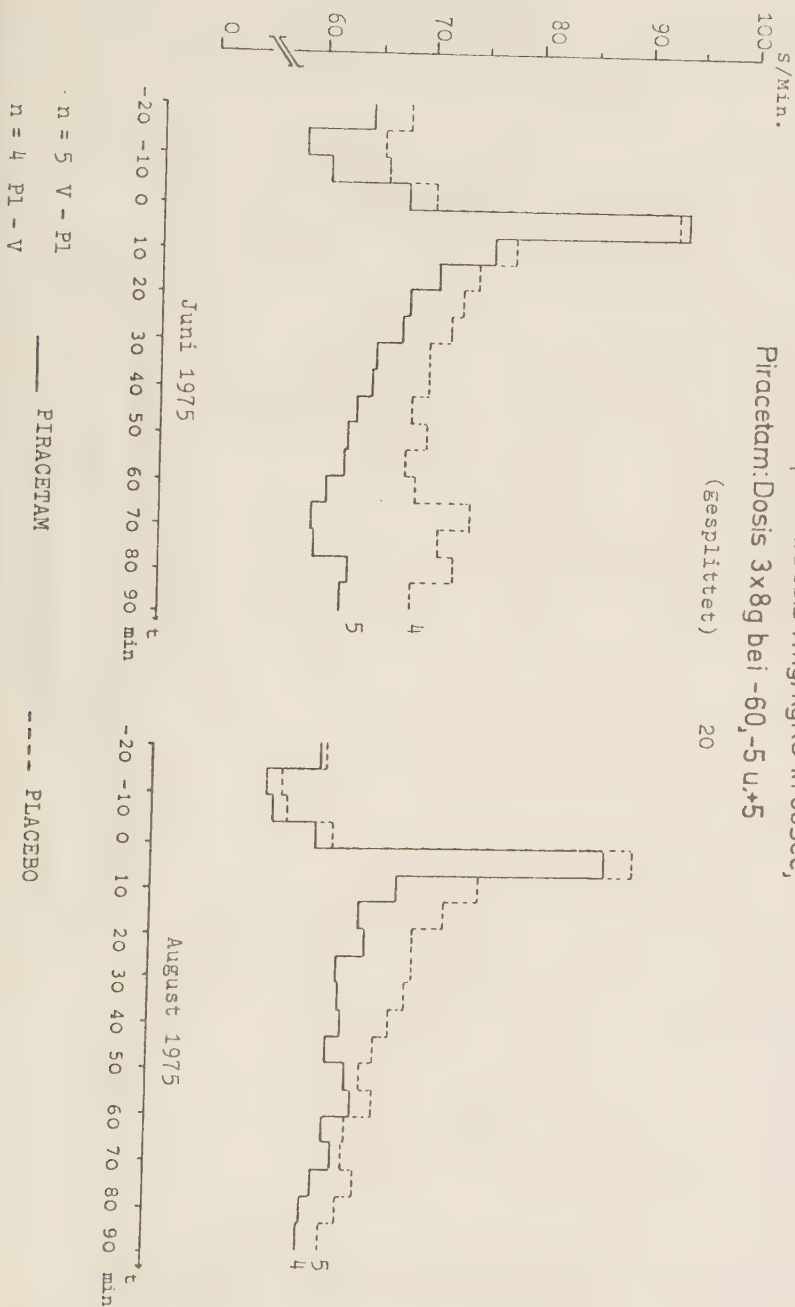


Abb. 26:

Mittelwerte der Herzfrequenzen nach Verum und Placebo nach Zeitabschnitten getrennt (20 Mittelwerte pro Versuch)

ATEMZUGFREQUENZEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam im Vergleich

Thiopental: Dosis 7mg/kg KG in 60 sec; Piracetam: Dosis 3x 8g bei -60, -5 u. +5

(gespiltet)

12

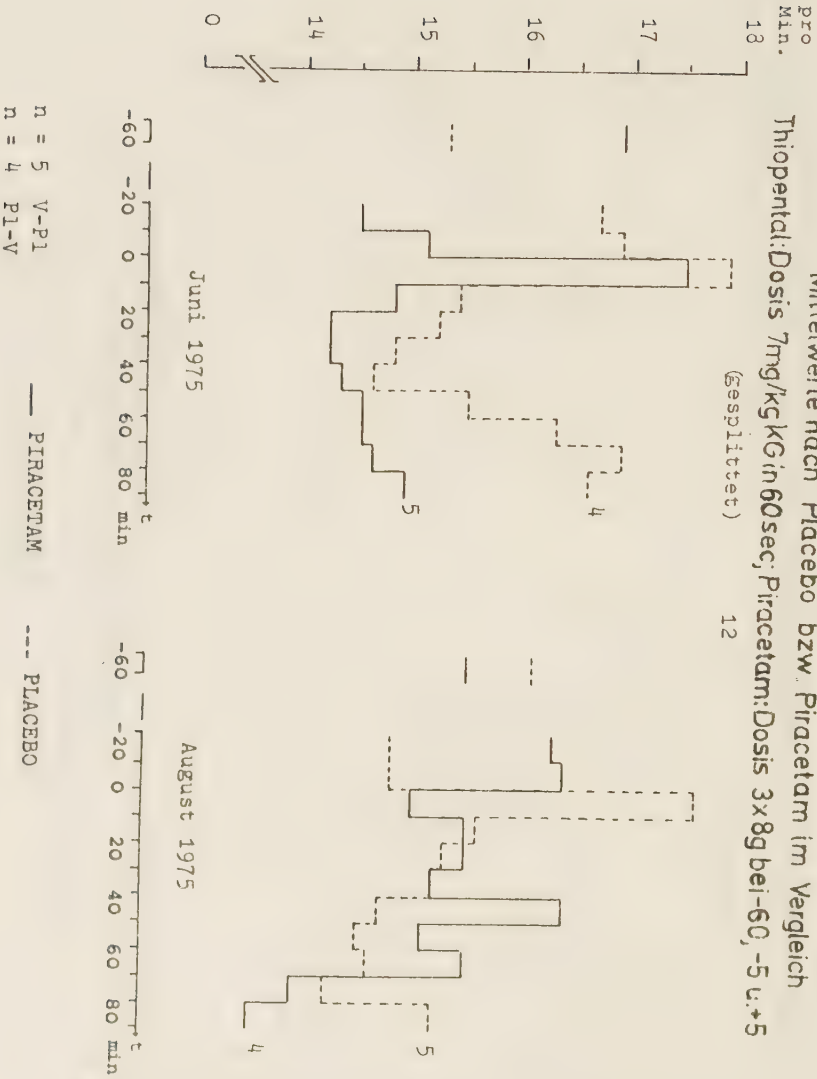


Abb. 27:

Mittelwerte der Atemzugfrequenzen nach Medikament und Placebo nach Zeitabschnitten getrennt (12 Mittelwerte pro Versuch)

ATEMZUGFREQUENZEN

Mittelwerte nach Placebo bzw. Piracetam im Vergleich

Thiopental-Dosis 7mg/kgKG in 60sec; Piracetam-Dosis 3x8g bei -50, -5 u. +5

(Gesplittet)

20

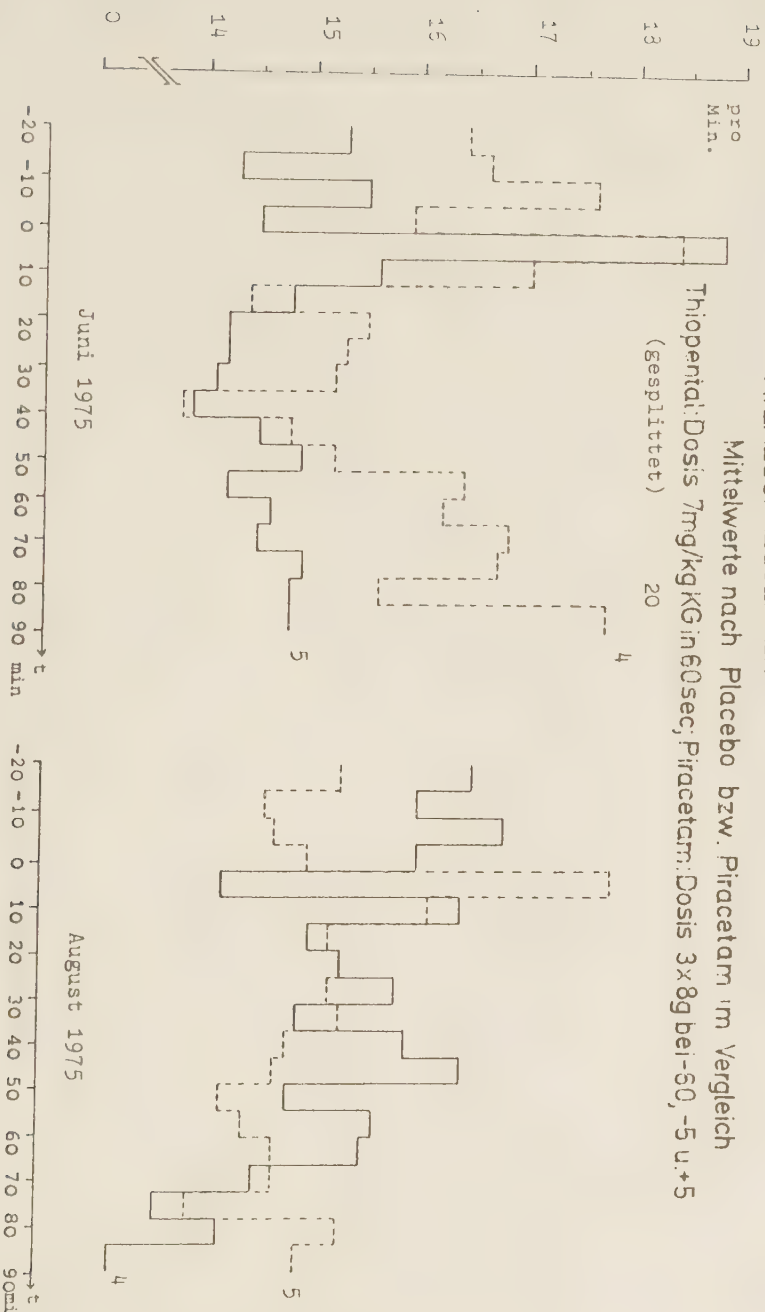


Abb. 28:

Mittelwerte der Atemzugfrequenzen nach Medikament und Placebo nach Zeitabschnitten getrennt (20 Mittelwerte pro Versuch)

ATEMZUGFREQUENZEN

(n = 9)

Mittelwertkurve in Minutenabständen

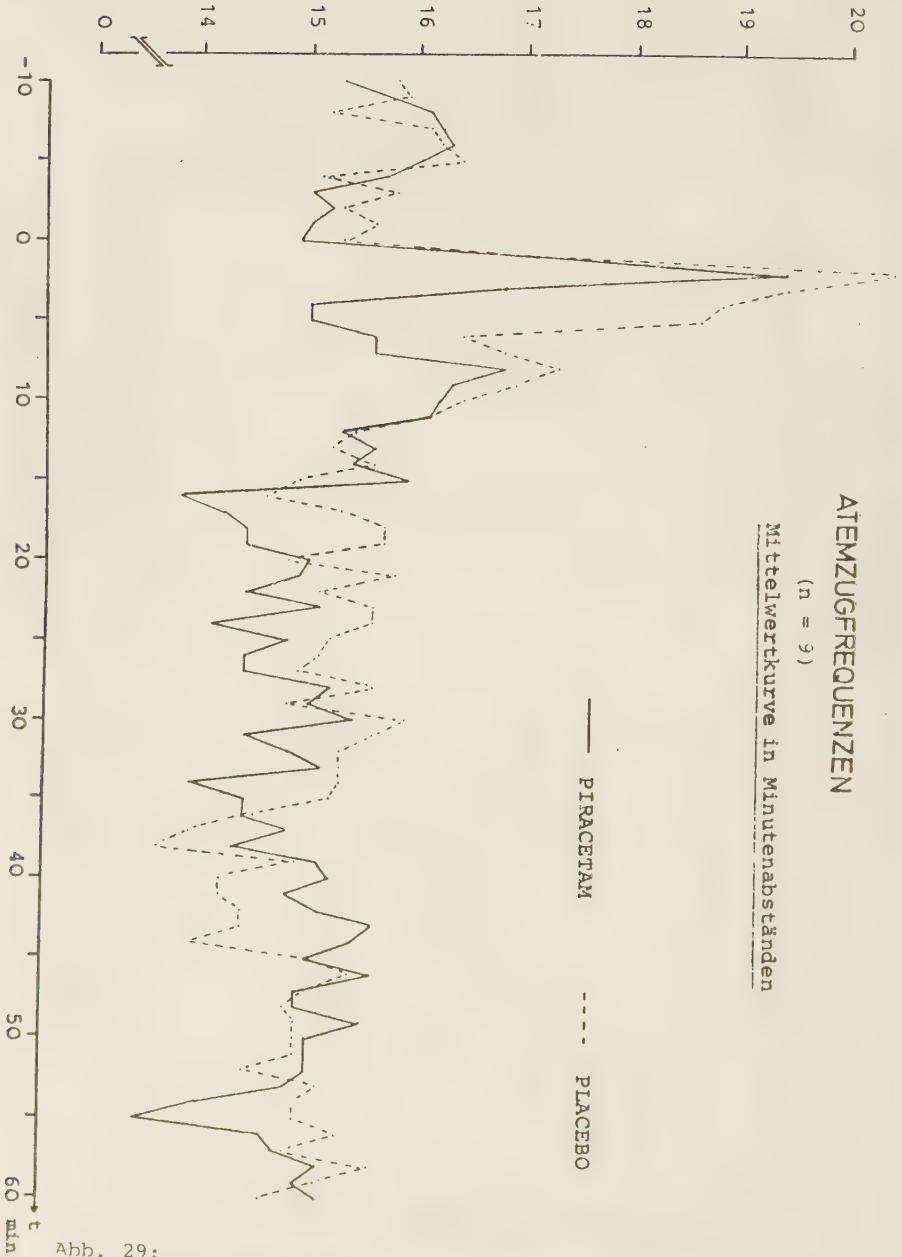


Abb. 29:

Mittelwerte der Atemfrequenzen nach Verum und Placebo in Minutenabständen im Vergleich

7.1 BLUTDRUCKVERHALTEN

Mittelwertkurve

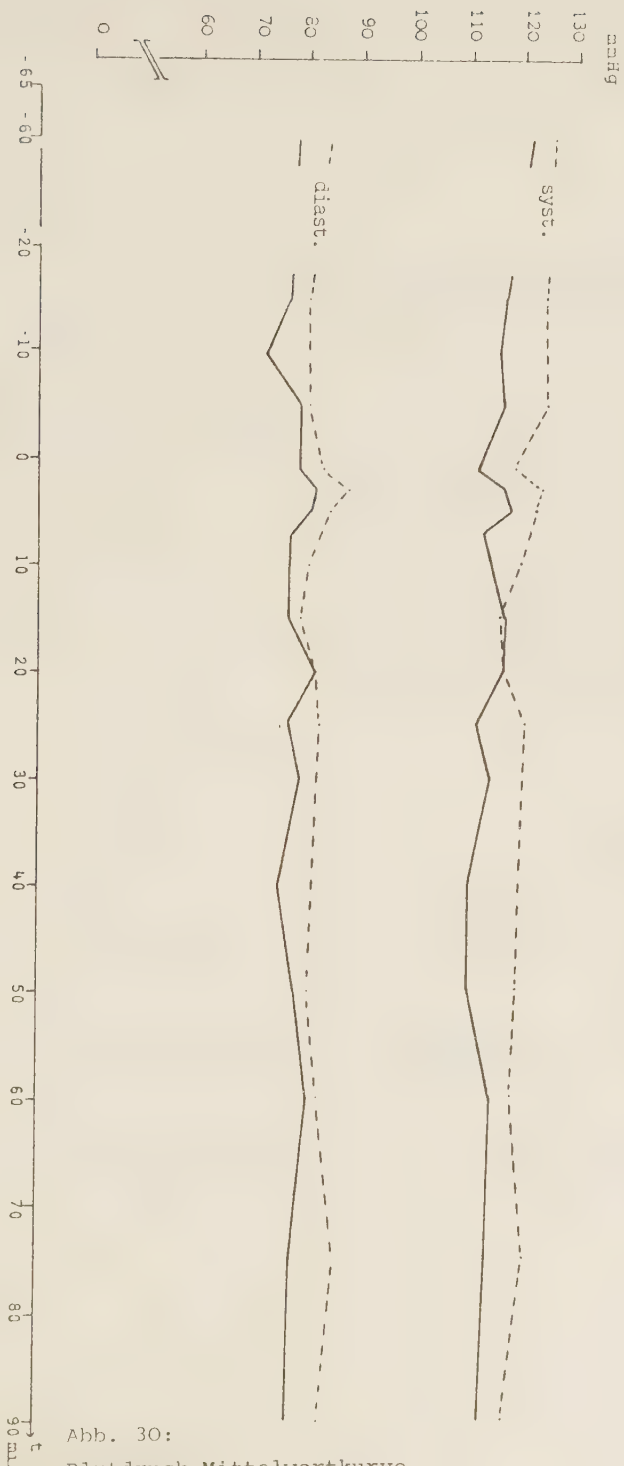


Abb. 30:

Blutdruck-Mittelwertkurve

— PIRACETAM
 --- PLACEBO

Es sind nur solche Mittelwerte aufgetragen,
 die aus 5 und mehr Einzelwerten resultieren.

Tabelle 8

Allgemeinbefunde nach dem Versuch (n = 9)

	Medikament		Placebo	
	ja	nein	ja	nein
Haben Sie Schmerzen	5	4	5	4
Empfinden Sie Übelkeit	0	9	1	8
Haben Sie das Gefühl, geschlafen zu haben	6	3	6	3
Hatten Sie Träume	0	9	3	6
Hatten Sie erotische Vorstellungen	0	9	1	8
Kältegefühl an den Extremitäten	1	8	1	8
Stellen Sie Veränderungen fest (schwächer)				
sehen	4	5	3	6
hören	4	5	3	6
riechen	4	5	3	6
schmecken	6	3	3	6
Wie fühlen Sie sich jetzt				
im Vergleich zu vorher: 4 matter 3 frischer			3 matter 2 frischer	

In jeder Versuchsreihe gab ein Proband an, das Aufwachen als besonders langsam empfunden zu haben.

Vier Personen gaben bei der Kombination mit Piracetam an, beim Einschlafen einen Geschmack gefühlt zu haben.

Tabelle 9

Psychiatrische Elementarbefunde (n = 9)

	Medikament		Placebo	
	ja	nein	ja	nein
Können Sie jetzt klar denken	8	1	9	0
Würden Sie sich jetzt Auto- fahren zutrauen	6	3	4	5
Orientierung zur Person	9	0	9	0
über Ort	9	0	9	0
über Zeit	9	0	8	1
Denkform normal	9	0	7	2
Rechenvermögen normal	9	0	7	2

Lebenslauf

- 1947 am 17. Juni in Bad Mergentheim geboren als
 drittes Kind von Kurt Scheithe-Erhardt und
 Lisa Scheithe-Erhardt, geb. Frank
- 1953 - 1958 Volksschule in München, Herkomerplatz
- 1958 - 1968 St.-Anna-Gymnasium, München, Naturwissenschaft-
 licher Zweig;
 Abschluß mit Abitur
- 1968 - 1971 Zahntechniker-Lehre bei Fa. Schattenkirchner &
 Mestel, München;
 Abschluß mit Gesellenprüfung
- 1971 - 1972 Zahntechnikerin bei Fa. Charifzadeh, München
- 1972 Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der
 Ludwig-Maximilian-Universität, München
- 1978 Abschluß des Studiums mit Staatsexamen
- Seither als zahnärztliche Assistentin in einer
 Praxis in München tätig.
- Seit Juli 1979 mit dem technischen Kaufmann
 Dieter F. Baier verheiratet.

